

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing:

28 December 2000 (28.12.00)

International application No.:

PCT/JP00/04034

Applicant's or agent's file reference:

2618WO0P

International filing date:

21 June 2000 (21.06.00)

Priority date:

22 June 1999 (22.06.99)

Applicant:

ITO, Fumio et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

03 August 2000 (03.08.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号	受理官庁記入欄
国際出願日	PCT 21.6.00 受領印
(受付印)	

出願人又は代理人の書類記号
(希望する場合、最大12字)

2618WO0P

第 I 欄 発明の名称

アシルヒドラジン誘導体、その製造法及び用途

第 II 欄 出願人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

武田薬品工業株式会社
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
〒541-0045 日本国大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
OSAKA 541-0045 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、
発明者でもある。

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電信番号:

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☒ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

伊藤文雄 ITOH Fumio
〒560-0882 日本国大阪府豊中市南桜塚4丁目13番24-402号
13-24-402, Minamisakurazuka 4-chome, Toyonaka-shi,
OSAKA 560-0882 JAPAN

この欄に記載した者は、
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、
以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が続葉に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

11404 弁理士 高橋秀一 TAKAHASHI Shuichi
〒532-0024 日本国大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号
武田薬品工業株式会社大阪工場内
c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,
OSAKA 532-0024 JAPAN

電話番号:

03-3278-2235

ファクシミリ番号:

03-3278-2222

加入電信番号:

☐ 通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

第Ⅲ欄の続き その他の出願人又は発明者

この続葉を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

細野博士 HOSONO Hiroshi
〒561-0826 日本国大阪府豊中市島江町1丁目3番5-902号
3-5-902, Shimaecho 1-chome, Toyonaka-shi, OSAKA 561-0826 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
☒ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

川村正起 KAWAMURA Masaki
〒563-0024 日本国大阪府池田市鉢塚3丁目5番21C号
5-21C, Hachizuka 3-chome, Ikeda-shi, OSAKA 563-0024 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
☒ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

久保恵司 KUBO Keiji
〒562-0044 日本国大阪府箕面市半町4丁目12番25-202号
12-25-202, Hanchō 4-chome, Minoo-shi, OSAKA 562-0044 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
☒ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
☐ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名):

住所 (国名):

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が他の続葉に記載されている。

第Ⅴ欄 国の指定

規則 4. 9(a)の規定に基づき次の指定を行う（該当する□にレ印を付すこと；少なくとも1つの□にレ印を付すこと）。

広域特許

- ☒ AP **ARIPO特許**：GH ガーナ Ghana, GM ガンビア Gambia, KE ケニア Kenya, LS レソト Lesotho, MW マラウイ Malawi, SD スーダン Sudan, SL シエラ・レオネ Sierra Leone, SZ スワジランド Swaziland, TZ タンザニア United Republic of Tanzania, UG ウガンダ Uganda, ZW ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ EA **ユーラシア特許**：AM アルメニア Armenia, AZ アゼルバイジャン Azerbaijan, BY ベラルーシ Belarus, KG キルギス Kyrgyzstan, KZ カザフスタン Kazakhstan, MD モルドヴァ Republic of Moldova, RU ロシア Russian Federation, TJ タジキスタン Tajikistan, TM トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ EP **ヨーロッパ特許**：AT オーストリア Austria, BE ベルギー Belgium, CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, CY キプロス Cyprus, DE ドイツ Germany, DK デンマーク Denmark, ES スペイン Spain, FI フィンランド Finland, FR フランス France, GB 英国 United Kingdom, GR ギリシャ Greece, IE アイルランド Ireland, IT イタリア Italy, LU ルクセンブルグ Luxembourg, MC モナコ Monaco, NL オランダ Netherlands, PT ポルトガル Portugal, SE スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ OA **OAPI特許**：BF ブルキナ・ファソ Burkina Faso, BJ ベナン Benin, CF 中央アフリカ Central African Republic, CG コンゴ Congo, CI コートジボアール Côte d'Ivoire, CM カメルーン Cameroon, GA ガボン Gabon, GN ギニア Guinea, GW ギニア・ビサウ Guinea-Bissau, ML マリ Mali, MR モーリタニア Mauritania, NE ニジェール Niger, SN セネガル Senegal, TD チャード Chad, TG トーゴ Togo, 及びアフリカ知的所有権機構のメンバー国と特許協力条約の締約国である他の国（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する）

国内特許（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する）

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE アラブ首長国連邦 United Arab Emirates | <input type="checkbox"/> LU ルクセンブルグ Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AL アルバニア Albania | <input checked="" type="checkbox"/> LV ラトヴィア Latvia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM アルメニア Armenia | <input type="checkbox"/> MA モロッコ Morocco |
| <input type="checkbox"/> AT オーストリア Austria | <input checked="" type="checkbox"/> MD モルドヴァ Republic of Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU オーストラリア Australia | <input checked="" type="checkbox"/> MG マダガスカル Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ アゼルバイジャン Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA ボスニア・ヘルツェゴヴィナ Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MN モンゴル Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB バルバドス Barbados | <input type="checkbox"/> MW マラウイ Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG ブルガリア Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> MX メキシコ Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR ブラジル Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> NO ノールウェー Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY ベラルーシ Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> NZ ニュー・ジーランド New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA カナダ Canada | <input checked="" type="checkbox"/> PL ポーランド Poland |
| <input type="checkbox"/> CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> PT ポルトガル Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN 中国 China | <input type="checkbox"/> RO ルーマニア Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR コスタリカ Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> RU ロシア Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU キューバ Cuba | <input type="checkbox"/> SD スーダン Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ チェコ Czech Republic | <input type="checkbox"/> SE スウェーデン Sweden |
| <input type="checkbox"/> DE ドイツ Germany | <input checked="" type="checkbox"/> SG シンガポール Singapore |
| <input type="checkbox"/> DK デンマーク Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> SI スロヴェニア Slovenia |
| <input type="checkbox"/> DM ドミニカ Dominica | <input checked="" type="checkbox"/> SK スロヴァキア Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE エストニア Estonia | <input type="checkbox"/> SL シエラ・レオネ Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> ES スペイン Spain | <input checked="" type="checkbox"/> TJ タジキスタン Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> FI フィンランド Finland | <input checked="" type="checkbox"/> TM トルクメニスタン Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GB 英国 United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> TR トルコ Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD グレナダ Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> TT トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> GE グルジア Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> TZ タンザニア United Republic of Tanzania |
| <input type="checkbox"/> GH ガーナ Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> UA ウクライナ Ukraine |
| <input type="checkbox"/> GM ガンビア Gambia | <input type="checkbox"/> UG ウガンダ Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR クロアチア Croatia | <input type="checkbox"/> US 米国 United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU ハンガリー Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> UZ ウズベキスタン Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID インドネシア Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> VN ヴィエトナム Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL イスラエル Israel | <input checked="" type="checkbox"/> YU ユーゴスラヴィア Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN インド India | <input checked="" type="checkbox"/> ZA 南アフリカ共和国 South Africa |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS アイスランド Iceland | <input type="checkbox"/> ZW ジンバブエ Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP 日本 Japan | |
| <input type="checkbox"/> KE ケニア Kenya | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG キルギス Kyrgyzstan | |
| <input type="checkbox"/> KP 北朝鮮 Democratic People's Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR 韓国 Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ カザフスタン Kazakhstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC セント・ルシア Saint Lucia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK スリ・ランカ Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR リベリア Liberia | |
| <input type="checkbox"/> LS レソト Lesotho | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LT リトアニア Lithuania | |

以下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定（国内特許のために）するためのものである

- ☒ DZ アルジェリア Democratic People's Republic of Algeria
☒ AG アンティグア・バーブダ Antigua and Barbuda
☒ MZ モザンビーク Mozambique
☒ BZ ベリーズ Belize

確認の指定の宣言：出願人は、上記の指定に加えて、規則4. 9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、この宣言から除外旨の表示を追記欄にした国は、指定から除かれる。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。（指定の確認（料金を含む）は、優先日から15月以内に受理官庁へ提出しなければならない。）

追記欄

この追記欄を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

1. 全ての情報を該当する欄の中に記載できないとき。

この場合は、「第何欄.....の続き」(欄番号を表示する) と表示し、記載できない欄の指示と同じ方法で情報を記載する。； 特に、

(i) 出願人又は発明者として3人以上いる場合で、「続葉」を使用できないとき。

この場合は、「第Ⅲ欄の続き」と表示し、第Ⅲ欄で求められている同じ情報を、それぞれの者について記載する。

(ii) 第Ⅱ欄又は第Ⅲ欄の枠の中で、「追記欄に記載した指定国」にレ印を付しいるとき。

この場合は、「第Ⅱ欄の続き」、「第Ⅲ欄の続き」又は「第Ⅱ欄及び第Ⅲ欄の続き」と記載し、該当する出願人の氏名(名称)を表示し、それぞれの氏名(名称)の次にその者が出願人となる指定国(広域特許の場合は、ARIPO特許・ユーラシア特許・ヨーロッパ特許・OAPI特許)を記載する。

(iii) 第Ⅱ欄又は第Ⅲ欄の枠の中で、発明者又は発明者及び出願人である者が、すべての指定国のための又は米国のための発明者ではないとき。

この場合は、「第Ⅱ欄の続き」、「第Ⅲ欄の続き」又は「第Ⅱ欄及び第Ⅲ欄の続き」と記載し、該当する発明者の氏名を表示し、その者が発明者である指定国(広域特許の場合は、ARIPO特許・ユーラシア特許・ヨーロッパ特許・OAPI特許)を記載する。

(iv) 第Ⅳ欄に示す代理人以外に代理人がいるとき。

この場合は、「第Ⅳ欄の続き」と表示し、第Ⅳ欄で求められている同じ情報を、それぞれの代理人について記載する。

(v) 第Ⅴ欄において指定国又はOAPI特許が、「追加特許」又は「追加証」を伴うとき、又は、米国が「継続」又は「一部継続」を伴うとき。

この場合は、「第Ⅴ欄の続き」及び該当するそれぞれの指定国又はOAPI特許を表示し、それぞれの指定国又はOAPI特許の後に、原特許又は原出願の番号及び特許付与日又は原出願日を記載する。

(vi) 第Ⅵ欄において優先権を主張する先の出願が4件以上あるとき。

この場合は、「第Ⅵ欄の続き」と表示し、第Ⅵ欄で求められている同じ情報を、それぞれの先の出願について記載する。

(vii) 第Ⅵ欄において先の出願がARIPOの特許出願であるとき。

この場合は、「第Ⅵ欄の続き」と表示し、その先の出願に対応する項目の番号を特定して、更に、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を表示する。

2. 出願人が、第Ⅴ欄における確認の指定の宣言に関し、その宣言からいずれかの国を除くことを希望するとき。

この場合は、「確認の指定の宣言から、以下の指定国を除く」と記載し、除かれる国名又は2文字の国コードを表示する。

3. 出願人が、指定官庁について不利にならない開示又は新規性の喪失についての例外に関する国内法の適用を請求するとき。

この場合は、「不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する陳述」と表示し、以下にその内容を記述する。

「第Ⅳ欄の続き」

11045 弁理士 内山 務 UCHIYAMA Tsutomu

〒532-0024 日本国大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号
武田薬品工業株式会社大阪工場内

c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,
OSAKA 532-0024 JAPAN

第VI欄 優先権主張

☐ 上の優先権の主張(先の出願)が追記欄に記載されてい

先の出願日 (日. 月. 年)	先の出願番号	先 の 出 願		
		国内出願 : 国 名	広域出願 : *広域官庁名	国際出願 : 受理官庁名
(1) 22. 06. 99	平成11年特許願 第176057号	日本国 Japan		
(2) 20. 09. 99	平成11年特許願 第266280号	日本国 Japan		
(3) 24. 01. 00	2000年特許願 第17956号	日本国 Japan		

☒ 上記 () の番号の先の出願(ただし、本国際出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限り)のうち、次の () の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁(日本国特許庁の長官)に対して請求している。 : (1)、(2) 及び (3)

*先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない(規則4.10(b)(iii))。追記欄を参照。

第VII欄 国際調査機関

国際調査機関 (ISA) の選択

ISA/JP

先の調査結果の利用請求; 当該調査の照会
(先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合)

出願日 (日. 月. 年)

出願番号

国名 (又は広域官庁)

第VIII欄 照合欄 ; 出願の言語

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

願書 : 5 枚
明細書 (配列表を除く) : 178 枚
請求の範囲 : 9 枚
要約書 : 1 枚
図面 : 枚
明細書の配列表 : 枚
合計 193 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- ☒ 手数料計算用紙
- ☐ 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
- ☐ 国際事務局の口座への振込みを証明する書面
- ☒ 別個の記名押印された委任状
- ☒ 包括委任状の写し
- ☐ 記名押印 (署名) の説明書
- ☐ 優先権書類 (上記第VI欄の () の番号を記載する):
- ☐ 国際出願の翻訳文 (翻訳に使用した言語名を記載する):
- ☐ 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面
- ☐ ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列表 (フレキシブルディスク)
- ☐ その他 (書類名を詳細に記載する):

要約書とともに提示する 図面:

本国際出願の使用言語名: 日本語

IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名 (名称) を記載し、その次に押印する。

高橋 秀一



内山 務



受理官庁記入欄

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であって
その後期間内に提出されたものの実際の受理の日 (訂正日)

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された
国際調査機関

ISA / JP

6. ☐ 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に
調査用写しを送付していない

2. 図面

☐ 受理された

☐ 不足図面がある

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

様式 PCT/RO/101 (最終用紙) (1998年7月: 再版2000年1月)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04, C07D241/08, 207/273, A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04, C07D241/08, 207/273, A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 2000/000465, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.), 06 January, 2000 (06.01.00), (RN=253795-32-3,253793-62-3,253794-06-8) (Family: none)	1-3,15-20,25, 26,29,33
PX	EP, 957398, A1 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 17 November, 1999 (17.11.99), Compound Nos. 128,129 & JP, 11-327077, A	1-3,15-22,26, 33
X	JP, 11-133545, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 21 May, 1999 (21.05.99), page 11, etc. (Family: none)	1-3,15-22,26, 33
X	JP, 11-119373, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 30 April, 1999 (30.04.99), page 37, etc. (Family: none)	1-3,15-22,26, 33
X	GREHN Leif et al., "Multisubstituted urea derivatives of hydrazines by a flexible approach with potential application in combinatorial chemistry", Synthesis (1998) (12), pp.1817-21 (RN=220079-60-7)	1-3,5,15,16, 18-20,26,33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
22 August, 2000 (22.08.00)

Date of mailing of the international search report
05 September, 2000 (05.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 10-339932, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 22 December, 1998 (22.12.98), page 10, etc. & US, 5962212, A	1-3, 5, 15-22, 26, 33
X	JP, 10-161270, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 19 June, 1998 (19.06.98), page 31, etc. (Family: none)	1-3, 15-22, 26, 33
X	EP, 558961, A2 (BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT), 08 September, 1993 (08.09.93), (RN=152837-93-9) & DE, 4206858, A & CN, 1077961, A & IL, 104931, A & CA, 2091024, A & NO, 9300796, A & AU, 9333950, A & ZA, 9301538, A & JP, 6-25291, A & US, 5556941, A	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 23, 26, 29-33, 48-50
X	WO, 92/19605, A1 (SEARLE, G.D.), 12 November, 1992 (12.11.92), CLAIMS etc. & EP, 512399, A1 & US, 5182272, A & CA, 2108902, A & AU, 9220027, A & JP, 6-510748, A & US, 5283240, A & US, 5393747, A	1-5, 15, 16, 18-20, 25, 26, 29, 33
X	JP, 2-8833, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 12 January, 1990 (12.01.90), Compound Nos. I-9, etc. (Family: none)	1-3, 5, 15, 16, 18-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.111, Abstract No. 134093 & Arm.Khim.Zh., (1988), 41(6), pp.351-357	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	JP, 63-46450, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 27 February, 1988 (27.02.88), Compound No.139 etc. (Family: none)	1-3, 5, 15-20, 26, 30, 33
X	DE, 2602422, A (THOMAE DR.KARL G.M.B.H.), 28 July, 1977 (28.07.77), (RN=64341-29-3) (Family: none)	1-3, 16, 18-20, 26, 29, 33, 34
X	Chemical Abstracts, vol.69, Abstract No.96400 & Collect.Czech.Chem.Comm., (1968), 33(9), pp.3065-3067 (RN=19784-09-9, 19784-08-8, 19784-09-9, 19784-12-4, 19784-13-5)	1-3, 5, 13, 16-22, 26, 29, 33, 34, 40, 42
PX	KIM Yong-Chul et al., "Acyl-hydrazide derivatives of a xanthine carboxylic congener(XCC)as selective antagonists at human A2B adenosine receptor", Drug Dev.Res,(1999), 47(4), pp.178-188 (RN=249892-46-4)	34, 39, 41, 42
PX	DUFFY Kevin J. et al., "Design and synthesis of diamino- pyrrolidine inhibitors of human osteoclast cathepsin K", Bioorg.Med.Chem.Lett., (1999), 9(14), pp.1907-1910	34, 40, 41, 42
X	WO, 98/46582, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 22 October, 1998 (22.10.98), Full text, & ZA, 9803097, A & AU, 9872523, A	34, 40, 41, 42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& EP, 975612, A1	
X	Chemical Abstracts, vol.126, Abstract No.8639	34,39,42-44
X	OBRECHT Damiel et al., "A novel synthesis of (R)-and (S)- α -Alkylated aspartic and glutamic acids: α -alkylated aspartic succinides as new type of β -turn type II and II' mimetics", Tetrahedron, (1995), 51(40), pp.10883-10900	34
X	Chemical Abstracts, vol.110, Abstract No.39341 & Liebigs Ann.Chem., (1988), (12), pp.1127-1133	34,40,41
X	Chemical Abstracts, vol.106, Abstract No.188558 & Med.Sci.Res., (1987), 15(1), pp.27-28	34
X	FREIDINGER Roger M., "Bioactive conformation of luteinizing hormone-releasing hormone: evidence from a conformationally analog", Science, (1980), 210(4470), pp.656-658 (RN=75819-46-4, 75819-45-3)	34,40,41,42
X	JP, 49-41488, A (SHINETSU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), 18 April, 1974 (18.04.74) (Family: none)	34,
X	GB, 1125671, A (PARKE DAVIS AND CO.), 28 August, 1968 (28.08.68) (Family: none)	34
X	BARRACLOUGH Paul et al., "Synthesis of hexahydrocyclopent-imidazol-2-(1H)-one derivatives displaying selective DP-receptor agonist properties, Bioorg.Med.Chem., (1996), 4(1), pp.81-90 (RN=175733-63-8)	34,42-44
X	EP, 584694, A1 (CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT), 02 March, 1994 (02.03.94), & DE, 4228717, A & JP, 7-53590, A & CA, 2105014, A & AU, 9344914, A & ZA, 9306306, A & HU, 65552, A & US, 5554594, A	34,42-44
X	LEFF P. et al., "Classification of platelet and vascular prostagrandin D2(DP) receptors: estimation of affinities and relative efficacies for a series of novel bicyclic ligands. With an appendix on goodness-of-fit analyses", Br.J.Pharmacol., (1992), 106(4), pp.996-1003	34,42-44
X	EP, 458642, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 27 November, 1991 (27.11.91), & CN, 1057458, A & US, 5147885, A & JP, 7-2792, A	34,42-44
X	Chemical Abstracts, vol.110, Abstract No.129192 & Br.J.Pharmacol., (1989), 96(2), pp.291-300	34,42-44
X	EP, 284202, A1 (WELLCOME FOUNDATION), 28 September, 1988 (28.09.88), & AU, 8812046, A & JP, 63-253072, A & ZA, 8801224, A	34,42-44
X	MONGE A. et al., "SYNTHESIS OF 3-AMINO-5H-PYRIMIDO [5,4-B] INDOL-4-ONE DERIVATIVES", J.HETEROCYCL.CHEM. (1987),	34,42-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	24 (2), pp.437-9	
X	EP, 126849, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 05 December, 1984 (05.12.84), & JP, 59-157072, A & DK, 8400758, A & FI, 8400659, A & AU, 8424712, A & ES, 529823, A & ZA, 8401195, A & CA, 1222764, A	33, 42-44
X	MOHAMED E.A. et al., "Synthesis and biological activity of some 3-heterocycl-4 -hydroxy- 6-methyl-2 (1H) -quinolones", Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., (1995), 34B(1), pp.21-6	34, 35
X	LOBANOV P.S. et al., "Structure of condensation products of α -amino acid hydrazides with carbonyl compounds", Zh.Org.Khim., (1978), 14(5), pp.1086-92	34, 35
X	Chemical Abstracts, vol.65, column 19175, Par. h (RN=13032-56-9,13233-93-7)	1-3, 5, 15-20, 26, 29, 33
X	Chemical Abstracts, vol.65, column 9015, Par. e (RN=105730-58-3)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.64, column 807, Par. c (RN=3842-37-3)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.61, column 8212, Par. e (RN=97490-71-6)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	US, 3124610, A (STERLING DRUG INC.), 10 March, 1964 (10.03.64) (Family: none)	1-3, 15-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.60, column 4105, Par. f (RN=94264-57-0,94759-49-6)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	GB, 992961, A (CIBA LTD.), 26 March, 1965 (26.03.65) & DE, 1154483, A (RN=97174-28-2)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	US, 3067237, A (LARSEN AUBREY A.), 04 December, 1962 (04.12.62) (Family: none) (RN=96486-81-6)	1-3, 15-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.58, column 2504, Par. f (RN=3842-37-3,99751-16-3,105231-89-8)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.56, column 5880, Par. g (RN=91647-58-4, 93016-93-4,93996-59-9, 94916-29-7,97214-10-3,98529-70-5,99005-20-6)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.55, column 23394, Par. b (RN=101290-44-2, 101588-92-5, 107773-55-7, 109696-03-9,110055-20-4)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.55, column 13351, Par. b (RN=114400-23-6,121475-21-69)	1-3, 5, 16-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.51, column 9002, Par. e (RN=130907-07-2)	1-3, 5, 15-20, 26, 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/54164, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 03 December, 1998 (03.12.98), & AU, 9874534, A & JP, 11-236372, A & EP, 986551, A1	1-44, 48-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

B x I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 45-47
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions of claims 45 to 47 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compounds and drug compositions set forth in claims 1, 34 and 42 are disclosed in many publicly known documents as cited in Column C. Therefore, the compounds and drug compositions are not considered as holding a special technical feature in common, and thus this application does not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 2618WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/04034	国際出願日 (日.月.年) 21.06.00	優先日 (日.月.年) 22.06.99
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 8 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 45-47 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 45-47 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1, 34, 42 に記載された化合物、医薬組成物は下記C欄に記載されるように多数の公知文献に記載されており、かかる化合物、医薬組成物が特別な技術的特徴を共有しているものとは認められず、本出願は単一性を有しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04,
C07D241/08, 207/273, A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541,
A61P9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04,
C07D241/08, 207/273, A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541,
A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 2000/000465, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A. - G.), 6. 1月. 2000 (06. 01. 00), (RN=253795-32 -3, 253793-62-3, 253794-06-8) (ファミリーなし)	1-3, 15-20, 25, 26, 29, 33
PX	EP, 957398, A1 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 17. 11月. 1999 (17. 11. 99), 128, 129の化合物等 & JP, 11-327077, A	1-3, 15-22, 26, 33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 08. 00

国際調査報告の発送日

05.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-133545, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 2 1. 5月. 1999 (21. 05. 99), 11頁等 (ファミリー なし)	1-3, 15-22, 26, 33
X	JP, 11-119373, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 3 0. 4月. 1999 (30. 04. 99), 37頁等 (ファミリー なし)	1-3, 15-22, 26, 33
X	GREHN Leif et al., "Multisubstituted urea derivatives of hydrazines by a flexible approach with potential application in combinatorial chemistry", Synthesys, (1998), (12), p. 1817-21 (RN=220079-60-7)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	JP, 10-339932, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 2 2. 12月. 1998 (22. 12. 98), 10頁等 & US, 5962212, A	1-3, 5, 15-22, 26, 33
X	JP, 10-161270, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 1 9. 6月. 1998 (19. 06. 98), 31頁等 (ファミリー なし)	1-3, 15-22, 26, 33
X	EP, 558961, A2 (BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT), 8. 9月. 1993 (08. 09. 93), (RN=152837-93- 9) & DE, 4206858, A & CN, 1077961, A & IL, 104931, A & CA, 2091024, A & NO, 9300796, A & AU, 9333950, A & ZA, 9301538, A & JP, 6-25291, A & US, 5556941, A	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 23, 26, 29-33 48-50
X	WO, 92/19605, A1 (SEARLE, G. D.), 12. 11月. 1992 (12. 11. 92), CLAIMS等 & EP, 512399, A1 & US, 5182272, A & CA, 2108902, A & AU, 9220027, A & JP, 6-510748, A & US, 5283240, A & US, 5393747, A	1-5, 15, 16, 18-20, 25, 26, 29, 33
X	JP, 2-8833, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 12. 1 月. 1990 (12. 01. 90), 化合物I-9等 (ファミリーな し)	1-3, 5, 15, 16, 18-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 111, 要約番号134093 & Arm. Khim. Zh., (1988), 41(6), p. 351-7	1-3, 5, 15-20, 26, 33

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 63-46450, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 2 7. 2月. 1988 (27. 02. 88), 化合物139等 (ファミ リーなし)	1-3, 5, 15-20, 26, 30, 33
X	DE, 2602422, A (THOMAE DR. KARL G. M. B. H.), 28. 7月. 1977 (28. 07. 77), (RN=64341-29-3) (ファミ リーなし)	1-3, 16, 18- 20, 26, 29, 33, 34
X	Chemical Abstracts, vol. 69, 要約番号96400& Collect. Czech. Chem. Commun., (1968), 33(9), p. 3065-7 (RN=19784-09-9, 19784-08-8, 19784-09-9, 19784-12-4, 19784-13-5)	1-3, 5, 13, 16- 22, 26, 29, 33, 34, 40, 42
P X	KIM Yong-Chul et al., "Acyl-hydrazide derivatives of a xanthi ne carboxylic congener (XCC) as selective antagonists at human A2B adenosine receptor", Drug Dev. Res., (1999), 47(4), p. 178-88 (RN=249892-46-4)	34, 39, 42
P X	DUFFY Kevin J. et al., "Design and synthesis of diamino- pyrrolidine inhibitors of human osteoclast cathepsin K", Bioorg. Med. Chem. Lett., (1999), 9(14), p. 1907-10	34, 40, 41, 42
X	WO, 98/46582, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 2 2. 10月. 1998 (22. 10. 98), 全文& ZA, 9803097, A&AU, 9872523, A& EP, 975612, A1	34, 40, 41, 42
X	Chemical Abstracts, vol. 126, 要約番号8639	34, 39, 42-44
X	OBRECHT Damiel et al., "A novel synthesis of (R)-and (S)- α - Alkylated aspartic and glutamic acids: α -alkylated aspartic succinides as new type of β -turn type II and II' mimetics", Tetrahedron, (1995), 51(40), p. 10883-900	34
X	Chemical Abstracts, vol. 110, 要約番号39341& Liebigs Ann. Chem., (1988), (12), p. 1127-33	34, 40, 41
X	Chemical Abstracts, vol. 106, 要約番号188558& Med. Sci. Res., (1987), 15(1), p. 27-8	34

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	FREIDINGER Roger M., "Bioactive conformation of luteinizing hormone-releasing hormone: evidence from a conformationally analog", Science, (1980), 210(4470), p. 656-8 (RN=75819-46-4, 75819-45-3)	34, 40, 41, 42
X	J P, 49-41488, A (SHINETSU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), 18. 4月. 1974 (18. 04. 74) (ファミリーなし)	34
X	GB, 1125671, A (PARKE DAVIS AND CO.), 28. 8月. 1968 (28. 08. 68) (ファミリーなし)	34
X	BARRACLOUGH Paul et al., "Synthesis of hexahydrocyclopent-imidazol-2-(1H)-one derivatives displaying selective DP-receptor agonist properties, Bioorg. Med. Chem., (1996), 4(1), p. 81-90 (RN=175733-63-8)	34, 42- 44
X	EP, 584694, A1 (CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT), 2. 3月. 1994 (02. 03. 94) & DE, 4228717, A& J P, 7-53590, A& CA, 2105014, A& AU, 9344914, A& ZA, 9306306, A& HU, 65552, A& US, 5554594, A	34, 42- 44
X	LEFF P. et al., "Classification of platelet and vascular prostagrandin D2(DP) receptors: estimation of affinities and relative efficacies for a series of novel bicyclic ligands. With an appendix on goodness-of-fit analyses", Br. J. Pharmacol., (1992), 106(4), p. 996-1003	34, 42- 44
X	EP, 458642, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 27. 11月. 1991 (27. 11. 91) & CN, 1057458, A& US, 5147885, A& J P, 7-2792, A	34, 42- 44
X	Chemical Abstracts, vol. 110, 要約番号129192 & Br. J. Pharmacol., (1989), 96(2), p. 291-300	34, 42- 44
X	EP, 284202, A1 (WELLCOME FOUNDATION), 28. 9月. 1988 (28. 09. 88) & AU, 8812046, A& J P, 63-253072, A& ZA, 8801224, A	34, 42- 44

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MONGE A. et al., "Synthesis of 3-amino-5H-pyrimido[5,4-b]indol-4-one derivatives", J. Heterocycl. Chem., (1987), 24(2), p. 437-9	34, 42-44
X	EP, 126849, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 5. 12月. 1984 (05. 12. 84) & JP, 59-157072, A&DK, 8400758, A&FI, 8400659, A&AU, 8424712, A&ES, 529823, A&ZA, 8401195, A&CA, 1222764, A	33, 42-44
X	MOHAMED E. A. et al., "Synthesis and biological activity of some 3-heterocyclyl-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-quinolones", Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., (1995), 34B(1), p. 21-6	34, 35
X	LOBANOV P. S. et al., "Structure of condensation products of α -amino acid hydrazides with carbonyl compounds", Zh. Org. Khim., (1978), 14(5) p. 1086-92	34, 35
X	Chemical Abstracts, vol. 65, 19175欄, h段 (RN=13032-56-9, 13233-93-7)	1-3, 5, 15-20, 26, 29, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 65, 9015欄, e段 (RN=105730-58-3)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 64, 807欄, c段 (RN=3842-37-3)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 61, 8212欄, e段 (RN=97490-71-6)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	US, 3124610, A (STERLING DRUG INC.), 10. 3月. 1964 (10. 03. 64) (ファミリーなし)	1-3, 15-22, 26, 33

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, vol. 60, 4105欄, f段 (RN=94264-57-0, 94759-49-6)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	GB, 992961, A (CIBA LTD.), 26. 3月. 1965 (26. 03. 65) & DE, 1154483, A (RN=97174-28-2)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	US, 3067237, A (LARSEN AUBREY A.), 4. 12月. 1962 (04. 12. 62) (ファミリーなし) (RN=96486-81-6)	1-3, 15-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 58, 2504欄, f段 (RN=3842-37-3, 99751-16-3, 105231-89-8)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 56, 5880欄, g段 (RN=91647-58-4, 93016-93-4, 93996-59-9, 94916-29-7, 97214-10-3, 98529-70-5, 99005-20-6)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 55, 23394欄, b段 (RN=101290-44-2, 101588-92-5, 107773-55-7, 109696-03-9, 110055-20-4)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 55, 13351欄, b段 (RN=114400-23-6, 121475-21-69)	1-3, 5, 16-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 51, 9002欄, e段 (RN=130907-07-2)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
A	WO, 98/54164, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 3. 12月. 1998 (03. 12. 98) & AU, 9874534, A&JP, 11-236372, A&EP, 986551, A1	1-44, 48-50

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 27 July 2000 (27.07.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2618WOOP	International application No. PCT/JP00/04034

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (for all designated States except US)

ITOH, Fumio et al (for US)

International filing date : 21 June 2000 (21.06.00)
Priority date(s) claimed : 22 June 1999 (22.06.99)
20 September 1999 (20.09.99)
24 January 2000 (24.01.00)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 07 July 2000 (07.07.00)

List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National : AE,AG,AL,AM,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CN,CR,CU,CZ,DM,DZ,EE,GD,GE,HR,HU,
ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PL,RO,RU,SG,SI,
SK,TJ,TM,TR,TT,UA,US,UZ,VN,YU,ZA



The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Shinji IGARASHI

Telephone No. (41-22) 338.83.38



NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 27 July 2000 (27.07.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2618WOOP	International application No. PCT/JP00/04034

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

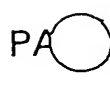
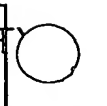
In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.



1

PA  NT COOPERATION TREATY 

12/20

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 13 October 2000 (13.10.00)	
Applicant's or agent's file reference 2618WOOP	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/04034	International filing date (day/month/year) 21 June 2000 (21.06.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 22 June 1999 (22.06.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
22 June 1999 (22.06.99)	11/176057	JP	11 Augu 2000 (11.08.00)
20 Sept 1999 (20.09.99)	11/266280	JP	11 Augu 2000 (11.08.00)
24 Janu 2000 (24.01.00)	2000/17956	JP	11 Augu 2000 (11.08.00)



<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer Tessadel PAMPLIEGA <i>Tdp</i></p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	--

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 28 December 2000 (28.12.00)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 2618WO0P			
International application No. PCT/JP00/04034	International filing date (day/month/year) 21 June 2000 (21.06.00)	Priority date (day/month/year) 22 June 1999 (22.06.99)	
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AG,AU,BZ,DZ,KR,MZ,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
AE,AL,AM,AP,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CN,CR,CU,CZ,DM,EA,EE,EP,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,NO,NZ,OA,PL,RO,RU,SG,SI,SK,TJ,TM,TR,TT,UA,UZ,VN,YU,ZA
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
28 December 2000 (28.12.00) under No. WO 00/78747

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 28 December 2000 (28.12.00)		IMPORTANT INFORMATION	
Applicant's or agent's file reference 2618WOOP			
International application No. PCT/JP00/04034	International filing date (day/month/year) 21 June 2000 (21.06.00)	Priority date (day/month/year) 22 June 1999 (22.06.99)	
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al			

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AG, AU, BG, BZ, CA, CN, CZ, DZ, IL, JP, KR, MN, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AZ, BA, BB, BR, BY, CR, CU, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IN, IS, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MX, SG, SI, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

12T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2618WO0P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04034	International filing date (day/month/year) 21 June 2000 (21.06.00)	Priority date (day/month/year) 22 June 1999 (22.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/04, 401/12, 401/14, 405/12, 405/14, 409/14, 417/14, 495/04, 241/08, 207/273, A61K 31/496, 31/4545, 31/506, 31/5377, 31/541, A61P 9/10		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 03 August 2000 (03.08.00)	Date of completion of this report 26 April 2001 (26.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 45-47

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 45-47 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 45-47.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

The invention described in Claims 45-47 pertains to
a method of treatment of the human body by therapy.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet for continuation of Box IV. 3.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

As mentioned in section V, the compounds and compositions described in Claims 1, 34 and 42 are disclosed in several known documents, and hence said compounds and compositions cannot be considered to have a common special technical feature. Therefore, the present application does not satisfy the condition of unity of the invention.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	6-12, 14, 24, 27, 28, 36-39	YES
	Claims	1-5, 13, 15-23, 25, 26, 29-35, 40-44, 48-50	NO
Inventive step (IS)	Claims	6-12, 14, 24, 27, 28, 36-39	YES
	Claims	1-5, 13, 15-23, 25, 26, 29-35, 40-44, 48-50	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-44, 48-50	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

- Document 1: JP, 11-133545, A
- Document 2: JP, 11-119373, A
- Document 3: Synthesis (1998), (12), pp. 1817-21
(RN=220079-60-7)
- Document 4: JP, 10-339932, A
- Document 5: JP, 10-161270, A
- Document 6: EP, 558961, A2
- Document 7: WO, 92/19605, A1
- Document 8: JP, 2-8833, A
- Document 9: Chemical Abstracts, Vol. 111, abstract no. 134093
- Document 10: JP, 63-46450, A
- Document 11: DE, 2602422, A
- Document 12: Chemical Abstracts, Vol. 69, abstract no. 96400
- Document 13: WO, 98/46582, A1
- Document 14: Chemical Abstracts, Vol. 126, abstract no. 8639
- Document 15: Tetrahedron (1995), 51 (40), pp. 10883-10900
- Document 16: Chemical Abstracts, Vol. 110, abstract no. 39341
- Document 17: Chemical Abstracts, Vol. 106, abstract no. 188558
- Document 18: Science (1980), 210 (4470), pp. 656-658

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

(RN=75819-46-4, 75819-45-3)

Document 19: JP, 49-41488, A

Document 20: GB, 1125671, A

Document 21: Bioorg. Med. Chem. (1996), 4 (1), pp. 81-90

(RN=175733-63-8)

Document 22: EP, 584694, A1

Document 23: Br. J. Pharmacol. (1992), 106 (4), pp.
996-1003

Document 24: EP, 458642, A1

Document 25: Chemical Abstracts, Vol. 110, abstract no.
129192

Document 26: EP, 284202, A1

Document 27: J. Heterocycl. Chem. (1987), 24 (2), pp.
437-9

Document 28: EP, 126849, A1

Document 29: J. Chem. Sect. B.: Org. Chem. Incl. Med.
Chem., (1995), 34B (1), pp. 21-6

Document 30: Zh. Org. Khim. (1978), 14 (5), pp. 1086-92

Document 31: Chemical Abstracts, Vol. 65, column 19175,
paragraph h (RN=13032-56-9, 13233-93-7)

Document 32: Chemical Abstracts, Vol. 65, column 9015,
paragraph e (RN=105730-58-3)

Document 33: Chemical Abstracts, Vol. 64, column 807,
paragraph c (RN=3842-37-3)

Document 34: Chemical Abstracts, Vol. 61, column 8212,
paragraph e (RN=97490-71-6)

Document 35: US, 3124610, A

Document 36: Chemical Abstracts, Vol. 60, column 4105,
paragraph f (RN=94264-57-0, 94759-49-6)

Document 37: GB, 992961, A

Document 38: US, 3067237, A

Document 39: Chemical Abstracts, Vol. 58, column 2504,
paragraph f (RN=3842-37-3, 99751-16-3 105231-
89-8)

Document 40: Chemical Abstracts, Vol. 56, column 5880,

paragraph g (RN=91674-58-4, 93016-93-4,
93996-59-9, 94916-29-7, 97214-10-3, 98529-70-
5, 99005-20-6)

Document 41: Chemical Abstracts, Vol. 55, column 23394,
paragraph b (RN=101290-44-2, 101588-92-5,
10773-55-7, 109696-03-9, 110055-20-4)

Document 42: Chemical Abstracts, Vol. 55, column 13351,
paragraph b (RN=114400-23-6, 121475-21-69)

Document 43: Chemical Abstracts, Vol. 51, column 9002,
paragraph e (RN=130907-07-2)

Document 44: WO, 98/54164, A1

Explanation

Documents 1-43 cited in the international search report disclose compounds described in Claims 1-5, 13, 15-23, 25, 26, 34, 35, 40 and 41, a process for preparing the same, effects such as an antithrombotic effect and pharmaceutical effectiveness. Therefore, the inventions described in Claims 1-5, 13, 15-23, 25, 26, 29-35, 40-44 and 48-50 are not novel and do not involve an inventive step.

Documents 1-44 do not disclose or suggest compounds represented by the structural formulae given in Claims 6-12, 14, 24, 27, 28 or 36-39; therefore, these inventions are novel and involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO,2000/465,A1 [EX]	06 January 2000 (06.01.2000)	17 June 1999 (17.06.1999)	26 June 1998 (26.06.1998)
EP,957398,A1 [EX]	17 1999 (17.77.1999)	11 May 1999 (11.05.1999)	11 May 1998 (11.05.1998)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---




P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 2618WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04034	国際出願日 (日.月.年) 21.06.00	優先日 (日.月.年) 22.06.99
国際特許分類 (IPC) C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04, 241/08, 207/273, Int. Cl ⁷ A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541, A61P9/10		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 7 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☒ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☒ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 03.08.00	国際予備審査報告を作成した日 26.04.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印 	4 P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

1. 次にに関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☒ 請求の範囲 45-47

☒ この国際出願又は請求の範囲 45-47 は、国際予備審査をすることを要しない
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 45-47 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲 1, 34, 42に記載された化合物、医薬組成物は下記V欄に記載されるように、多数の公知文献に記載されており、かかる化合物、医薬組成物が特別の技術的特徴を共有しているものとは認められず、本出願は単一性を有しない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☒ すべての部分
- ☐ 請求の範囲 _____ に関する部分

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	6-12, 14, 24, 27, 28, 36-39	有
	請求の範囲	1-5, 13, 15-23, 25, 26, 29-35, 40-44, 48-50	無
進歩性(IS)	請求の範囲	6-12, 14, 24, 27, 28, 36-39	有
	請求の範囲	1-5, 13, 15-23, 25, 26, 29-35, 40-44, 48-50	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-44, 48-50	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1: JP, 11-133545, A
文献2: JP, 11-119373, A
文献3: Synthesis, (1998), (12), p. 1817-21 (RN=220079-60-7)
文献4: JP, 10-339932, A
文献5: JP, 10-161270, A
文献6: EP, 558961, A2
文献7: WO, 92/19605, A1
文献8: JP, 2-8833, A
文献9: Chemical Abstracts, vol. 111, 要約番号134093
文献10: JP, 63-46450, A
文献11: DE, 2602422, A
文献12: Chemical Abstracts, vol. 69, 要約番号96400
文献13: WO, 98/46582, A1
文献14: Chemical Abstracts, vol. 126, 要約番号8639
文献15: Tetrahedron, (1995), 51(40), p. 10883-900
文献16: Chemical Abstracts, vol. 110, 要約番号39341
文献17: Chemical Abstracts, vol. 106, 要約番号188558
文献18: Science, (1980), 210(4470), p. 656-8 (RN=75819-46-4, 75819-45-3)
文献19: JP, 49-41488, A
文献20: GB, 1125671, A
文献21: Bioorg. Med. Chem., (1996), 4(1), p. 81-90 (RN=175733-63-8)
文献22: EP, 584694, A1
文献23: Br. J. Pharmacol., (1992), 106(4), p. 996-1003
文献24: EP, 458642, A1
文献25: Chemical Abstracts, vol. 110, 要約番号129192
文献26: EP, 284202, A1
文献27: J. Heterocycl. Chem., (1987), 24(2), p. 437-9
文献28: EP, 126849, A1
文献29: J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., (1995), 34B(1), p. 21-6
文献30: Zh. Org. Khim., (1978), 14(5) p. 1086-92
文献31: Chemical Abstracts, vol. 65, 19175欄, h段 (RN=13032-56-9, 13233-93-7)
文献32: Chemical Abstracts, vol. 65, 9015欄, e段 (RN=105730-58-3)
文献33: Chemical Abstracts, vol. 64, 807欄, c段 (RN=3842-37-3)
文献34: Chemical Abstracts, vol. 61, 8212欄, e段 (RN=97490-71-6)
文献35: US, 3124610, A

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 2000/465, A1 [EX]	06.01.00	17.06.99	26.06.98
EP, 957398, A1 [EX]	17.11.99	11.05.99	11.05.98

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

- 文献 36 : Chemical Abstracts, vol. 60, 4105 欄, f 段 (RN=94264-57-0, 94759-49-6)
文献 37 : GB, 992961, A
文献 38 : US, 3067237, A
文献 39 : Chemical Abstracts, vol. 58, 2504 欄, f 段 (RN=3842-37-3, 99751-16-3, 105231-89-8)
文献 40 : Chemical Abstracts, vol. 56, 5880 欄, g 段 (RN=91647-58-4, 93016-93-4, 93996-59-9, 94916-29-7, 97214-10-3, 98529-70-5, 99005-20-6)
文献 41 : Chemical Abstracts, vol. 55, 23394 欄, b 段 (RN=101290-44-2, 101588-92-5, 107773-55-7, 109696-03-9, 110055-20-4)
文献 42 : Chemical Abstracts, vol. 55, 13351 欄, b 段 (RN=114400-23-6, 121475-21-69)
文献 43 : Chemical Abstracts, vol. 51, 9002 欄, e 段 (RN=130907-07-2)
文献 44 : WO, 98/54164, A1

説明:

国際調査報告で引用された上記文献 1-43 には、請求の範囲 1-5, 13, 15-23, 25, 26, 34, 35, 40, 41 に記載された化合物、その製造方法、該化合物が抗血栓作用等を有し、医薬として有効である旨が記載されているから、請求の範囲 1-5, 13, 15-23, 25, 26, 29-35, 40-44, 48-50 に記載された発明は新規性・進歩性を有しない。

同上記文献 1-44 には、6-12, 14, 24, 27, 28, 36-39 に記載された構造式で表される化合物は記載も示唆もされていないから、これら発明は新規性・進歩性を有する。

1000

1000

1000

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/78747 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/04, 401/12, 401/14, 405/12, 409/14, 417/14, 495/04, 241/08, 207/273, A61K 31/496, 31/4545, 31/506, 31/5377, 31/541, A61P 9/10

[JP/JP]; 〒563-0024 大阪府池田市鉢塚3丁目5番21C号 Osaka (JP). 久保恵司 (KUBO, Keiji) [JP/JP]; 〒562-0044 大阪府箕面市半町4丁目12番25-202号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04034

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 6 月 21 日 (21.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/176057 1999 年 6 月 22 日 (22.06.1999) JP
特願平11/266280 1999 年 9 月 20 日 (20.09.1999) JP
特願2000/17956 2000 年 1 月 24 日 (24.01.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

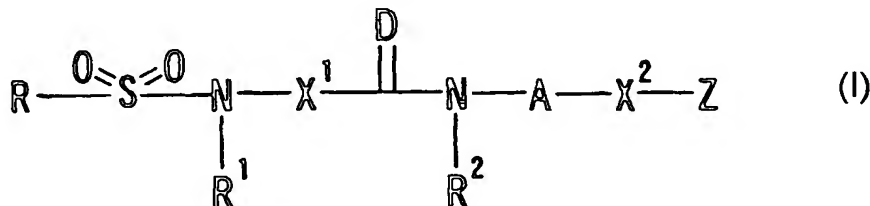
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 伊藤文雄 (ITO, Fumio) [JP/JP]; 〒560-0882 大阪府豊中市南桜塚4丁目13番24-402号 Osaka (JP). 細野博士 (HOSONO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒561-0826 大阪府豊中市島江町1丁目3番5-902号 Osaka (JP). 川村正起 (KAWAMURA, Masaki)

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ACYLHYDRAZINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: アシルヒドラジン誘導体、その製造法及び用途



(57) Abstract: Novel acylhydrazine derivatives exhibiting an inhibitory activity against activated blood coagulation factor X, which are compounds of general formula (I) or salts thereof, wherein R is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; R¹ and R² are each hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl, or alternatively R¹ and R² or the substituent of X¹ and R² may be united to form an optionally substituted ring; X¹ and X² are each free valency, optionally substituted alkylene, or optionally substituted imino; D is oxygen or sulfur; A is -N(R³)-Y- or -N=Y-; R³ is hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, or acyl; Y is an optionally substituted chain hydrocarbon group or an optionally substituted cyclic group; and Z is (1) optionally substituted amino, (2) optionally substituted imido, or (3) an optionally substituted nitrogenous heterocycle group.

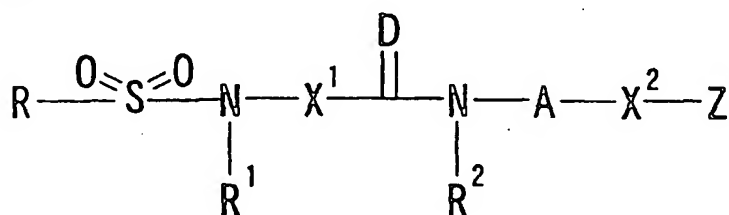
[続葉有]

WO 00/78747 A1



(57) 要約:

活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する新規アシルヒドラジン誘導体として、
式



〔式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を示し、R¹及びR²はそれぞれ水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹及びR²あるいはX¹の置換基及びR²は互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していてもよく、X¹及びX²はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基又は置換されていてもよいイミノ基を示し、Dは酸素原子又は硫黄原子を示し、Aは-N(R³)-Y-又は-N=Y-を示し、R³は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基又はアシル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基又は置換されていてもよい環状基を示し、Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基又は(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩を提供する。

明細書

アシルヒドラジン誘導体、その製造法及び用途

5 技術分野

本発明は活性化血液凝固第X因子（F Xa）を阻害して抗凝固作用を有する、医薬として有用な新規アシルヒドラジン誘導体、その製造方法及び用途に関する。

背景技術

- 10 心筋梗塞、脳血栓症等の予防及び治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は出血傾向を示す副作用を有し、その安全性に問題が認められる。一方、F Xa阻害剤は特異的に凝固因子のみを阻害し、抗凝固剤として用いられる。

これまで、F Xa阻害作用を有する化合物が例えば特開平7-112970号、特開平5-208946号、WO 96/16940、WO 96/40679及びWO 96/10022、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー41巻3357頁（1998）等の開示されている。

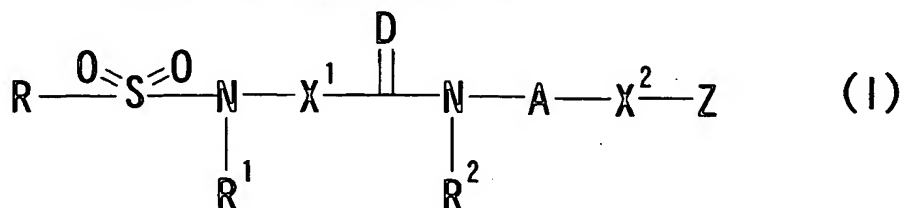
- 20 上記F Xa阻害作用を有する化合物は、F Xa阻害作用が十分でなく、また、経口投与で十分な活性は示さないため、医薬として実用上満足な結果が得られないとは言えない。

発明の開示

- 25 本発明は、F Xaに特異的な阻害作用を有し、かつ経口投与で有効であり、血栓又は梗塞に基づく疾病の予防又は治療に安全な医薬として有用な新規アシルヒドラジン誘導体を提供するものである。

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、カルボニル基に2つの窒素原子〔 $-N(R^2)-$ における窒素原子；および $-N(R^3)-$ または $-N=$ における窒素

原子〕が連続して隣接し、かつ末端に置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基又は置換されていてもよい含窒素複素環基を有することに化学構造上の特異性がある、式



- 5 〔式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹およびR²はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹およびR²あるいはX¹の置換基およびR²は互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していてもよく、X¹及びX²はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基又は置換されていてもよいイミノ基を示し、
- 10 Dは酸素原子または硫黄原子を示し、Aは-N(R³)-Y-または-N=Y-を示し、R³は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示し、Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基または(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表
- 15 される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略称することがある。)を初めて合成し、かつこの化合物がその特異的な化学構造に基づいて予想外にも優れたFXa阻害活性を有し、血栓又は梗塞に基づく疾患の予防治療薬の医薬として安全に経口投与できることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

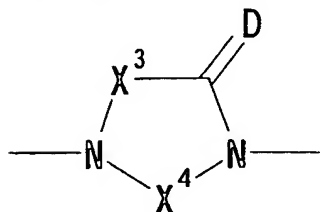
すなわち、本発明は

- 20 (1) 化合物(I) ;
- (2) 化合物(I)のプロドラッグ ;
- (3) Rが置換されていてもよい炭化水素基である前記(1)記載の化合物 ;
- (4) Rが置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物 ;
- (5) Rがハロゲン原子またはC₂₋₄アルケニルで置換されていてもよいアリール
- 25 基である前記(1)記載の化合物 ;
- (6) Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル基である前記(1)記

載の化合物；

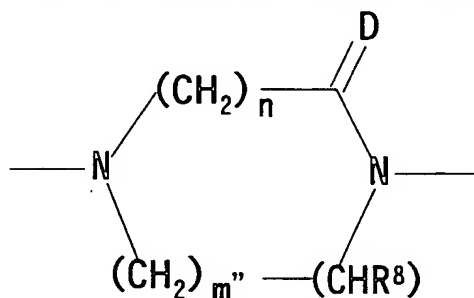
(7) Rがハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾピラニル基である前記 (1) 記載の化合物；

(8) R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式



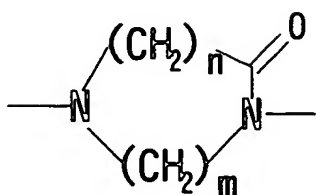
〔式中、X³は置換されていてもよいC₁₋₂アルキレンを、X⁴は置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する前記 (1) 記載の化合物；

(9) R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式



〔式中、nは1又は2を、m''は1又は2を、R⁸は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基）を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する前記 (1) 記載の化合物；

(10) R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式

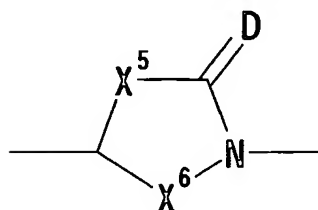


〔式中、 n は1又は2を、 m は2又は3を示す。〕で表される基を形成する前記

(1) 記載の化合物；

(1 1) $n = 1$ かつ $m = 2$ である前記 (1 0) 記載の化合物；

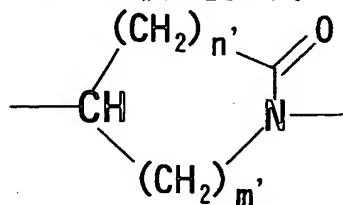
- 5 (1 2) X^1 の置換基および R^2 が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^2)-$ で表される2価の基が式



〔式中、 X^5 は結合手または置換されていてもよいメチレンを、 X^6 は置換されていてもよい C_{2-3} アルキレンを、 D は酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表され

- 10 る基を示す前記 (1) 記載の化合物；

(1 3) X^1 の置換基および R^2 が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^2)-$ で表される2価の基が式



〔式中、 n' は0又は1を、 m' は2又は3を示す。〕で表される基を示す前記

- 15 (1) 記載の化合物；

(1 4) $n' = 0$ かつ $m' = 2$ である前記 (1 3) 記載の化合物；

(1 5) R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である前記 (1) 記載の化合物；

- (1 6) 置換されていてもよいイミノ基が式 $-N(R^4)-$ 〔式中、 R^4 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す〕で表される基である前記 (1) 記載の化合物；
- 20

(17) X^1 がメチレンである前記(1)記載の化合物；

(18) X^2 が結合手である前記(1)記載の化合物；

(19) R^3 が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、ホルミルまたは置換されていてもよい低級アルカノイル基である前記(1)記載の化合物；

5 (20) R^3 が水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である前記(1)記載の化合物；

(21) Yが置換されていてもよい環状炭化水素基である前記(1)記載の化合物；

10 (22) Aが $-N(R^3)-Y-$ であり、Yが置換されていてもよいフェニレンである前記(1)記載の化合物；

(23) Yが置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物；

(24) Yが置換されていてもよいピペリジン残基である前記(1)記載の化合物；

15 (25) Zが置換されていてもよい含窒素複素環基である前記(1)記載の化合物；

(26) Dが酸素原子である前記(1)記載の化合物；

20 (27) 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、{[4-(6-クロロナフ

タレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-
ピペリジニル]アミノ}酢酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピ
リジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸、4-(6-クロ
ロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミ
5 ノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル
)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン
カルボン酸アミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチ
ル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸ア
ミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-{メチル
10 [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アミノメチル-4-
(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
ル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アセチルアミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-
2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジ
ノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
15 ル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸および4-(6-クロロナフタレン-2-スルホ
ニル)-1-{[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペ
ラジン酢酸からなる群から選ばれた化合物またはその塩；

(28) 前記(27)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

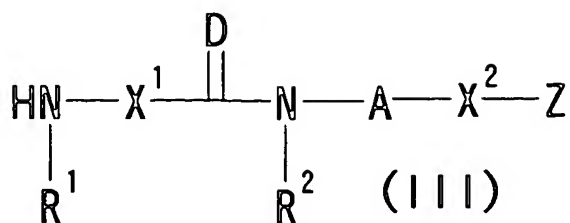
(29) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬
20 組成物；

(30) 抗血液凝固剤である前記(29)記載の組成物；

(31) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(29)記載の組成物；

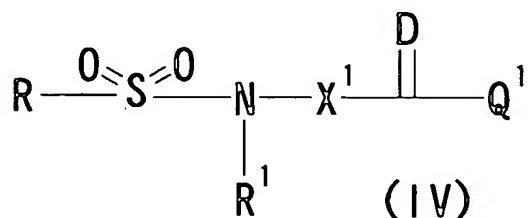
(32) 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である前記(29)記載の組成物；

25 (33) 式(I I) RSO_2Q [式中、Qは脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(I I I)

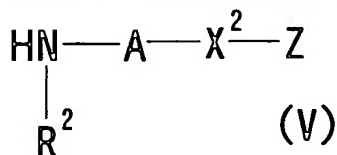


〔式中の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式（IV）

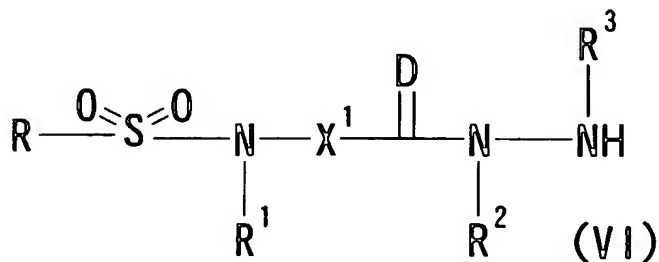


〔式中、 Q^1 は脱離基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（V）



〔式中の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式（VI）



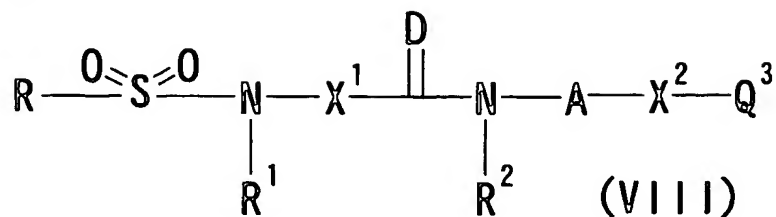
〔式中の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（VII）



〔式中、 A^1 は $\text{Q}^1 - \text{Y} -$ または $\text{O} = \text{Y} -$ を示し、 Q^1 は脱離基を示し、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させ

るか；

式 (VIII)

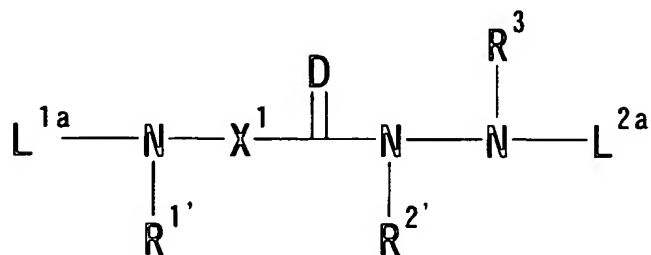


〔式中、 Q^3 は水素原子または脱離基を示し、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (IX)



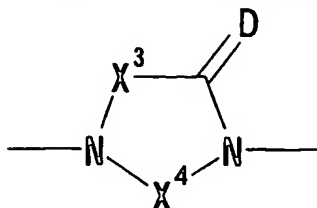
〔式中、 Q^4 は水素原子または脱離基を示し、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする前記(1)記載の化合物又はその塩の製造法；

10 (34) 式



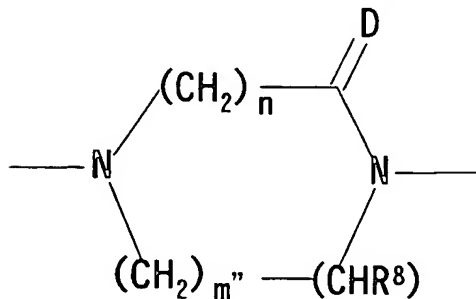
〔式中、 L^{1a} および L^{2a} はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $\text{R}^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩；

(35) $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、 $-\text{N}-\text{X}^1-\text{CD}-\text{N}-$ とともに式



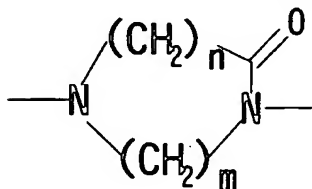
〔式中、 X^3 は置換されていてもよい C_{1-2} アルキレンを、 X^4 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する前記（34）記載の化合物；

（36） $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CD-N-$ とともに式



〔式中、nは1又は2を、 m' は1又は2を、 R^8 は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基）を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する前記（34）記載の化合物；

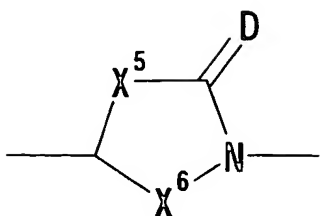
（37） $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CD-N-$ とともに式



〔式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。〕で表される基を形成する前記（34）記載の化合物；

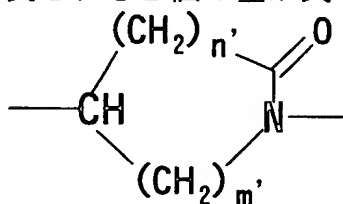
（38） $n=1$ かつ $m=2$ である前記（37）記載の化合物；

（39） X^1 の置換基および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^{2'})-$ で表される2価の基が式



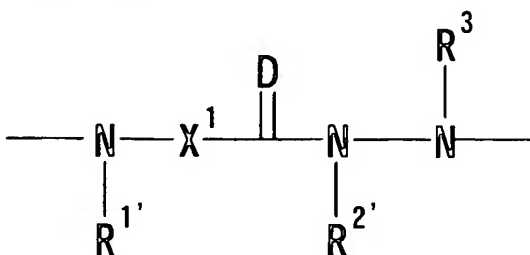
〔式中、 X^5 は結合手または置換されていてもよいメチレンを、 X^6 は置換されていてもよい C_{2-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を示す前記（34）記載の化合物；

- 5 （40） X^1 の置換基および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^{2'})-$ で表される2価の基が式



〔式中、 n' は0又は1を、 m' は2又は3を示す。〕で表される基を示す前記（34）記載の化合物；

- 10 （41） $n' = 0$ かつ $m' = 2$ である前記（40）記載の化合物；
（42）式



〔式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $R^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $R^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される2価の基を部分構造として有する化合物又はその塩を含有する酵素阻害剤または受容体調節剤；

（43）活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記（42）記載の剤；

- 20 （44）心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である前記（

4 2) 記載の剤；

(4 5) 前記 (1) 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法；

5 (4 6) 前記 (1) 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第 X 因子の阻害方法；

(4 7) 前記 (1) 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療方法；

10 (4 8) 血液凝固阻害のための医薬の製造のための前記 (1) 記載の化合物またはその塩の使用；

(4 9) 活性化血液凝固第 X 因子阻害のための医薬の製造のための前記 (1) 記載の化合物またはその塩の使用；

15 (5 0) 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療のための医薬の製造のための前記 (1) 記載の化合物またはその塩の使用；
等に関するものである。

前記式中、R は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

20 R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられ、中でもアリール基等が好ましい。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。

25 ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル

ル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の C_{1-10} アルキル基（好ましくは C_{1-6} アルキル等）等が挙げられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブ
5 テニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の C_{2-6} アルケニル基等が挙げられる。

10 アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の C_{2-6} アルキニル基が挙げられる。

炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキ
15 ル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の C_{3-9} シクロアルキル等が挙げられる。

20 「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等の C_{3-9} シクロアルケニル基等が挙げられる。

25 「シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の C_{4-6} シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナント

リル、アセナフチレニル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

また、炭化水素基の例として、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、上記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる同一または異なった2~3個の基（好ましくは2種以上の基）の縮合から誘導される二または三環式炭化水素基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2

- a] ピリジル、イミダゾ [1, 5 -a] ピリジル、イミダゾ [1, 2 -b] ピリ
 ダジニル、イミダゾ [1, 2 -a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3
 -a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3 -b] ピリダジニル等) などの8
 ~12員の芳香族縮合複素環基 (好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単
 5 環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香
 族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ま
 しくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複
 素環、とりわけ好ましくはベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾ [b] チエ
 ニルなど) などが挙げられる。
- 10 「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセ
 タニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリ
 ジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル
 等の3~8員 (好ましくは5~6員) の飽和あるいは不飽和 (好ましくは飽和)
 の非芳香族複素環基 (脂肪族複素環基) など、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒド
 15 ロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香
 族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した
 非芳香族複素環基などが挙げられる。

- Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていても
 よい複素環基」の置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル基、置
 20 換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換さ
 れていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換され
 ていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されて
 いてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基 (例えば式-C (U'
) =N-U [式中、UおよびU' はそれぞれ水素原子又は置換基を示す (Uは好
 25 ましくは水素原子を示す)] で表される基など)、置換されていてもよいアミジ
 ノ基 (例えば、式-C (NT' T' ') =N-T [式中、T, T' およびT' ' はそれぞれ水素原子又は置換基を示す (Tは好ましくは水素原子を示す)] で表
 される基など)、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール
 基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバ

モイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1
5 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）置換していてもよい。また、R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、オキソ基を有していてもよく、例えば、R がベンゾピラニルである場合、R はベンゾ- α -ピロニル、ベンゾ- γ -ピロニルなどを形成していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレ
10 ニル等の C_{6-14} アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル基等）、低級アルケ
15 ニル基（例えばビニル、アリル等の C_{2-6} アルケニル基等）、低級アルキニル基（例えばエチニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル基等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカル
20 ボニル、エトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル基等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例えば、 C_{1-6} アルキルまたはアシル基（例、ホルミル、 C_{2-6} アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 3 個置換していてもよい。

25 置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様

なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の C_{3-7} シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の C_{3-6} シクロアルケニル基等が挙げられ、ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等の C_{1-6} アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の C_{2-6} アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基

としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。ここで、アル
5 キニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個
10 （好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ

15
20
25

〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等) などの8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の
5 同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)
10 の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)など、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等のC₁₋₆アルキル基等)、低級アルケニル基(例えばビニル、アリル等のC₂₋₆アルケニル基等)、低級アルキニル基(例えばエチニル、プロパルギル等のC₂₋₆アルキニル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていても
20 よい水酸基、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基等が挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものが挙げられる。
25

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」及び「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、アシル基（ C_{1-6} アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）、複素環基（Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジルなど）等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、 C_{1-6} アルキルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど）、 C_{1-6} アルコキシイミドイル、 C_{1-6} アルキルチオイミドイル、アミジノ等）、1~2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニ

ル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどが挙げられる。

- 「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの
5 他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

- 「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、低級アルケニル基(例えばビニル、アリル、
10 イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の C_{2-6} アルケニル基等)、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基、好ましくはフェニル- C_{1-4} アルキル基等)、
15 ル- C_{1-4} アルキル基等)、アリールアルケニル基(例えば、シンナミル等の C_{8-10} アリールアルケニル基、好ましくはフェニル- C_{2-4} アルケニル基等)、複素環基(例えば前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等)等が挙げられる。該低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、
20 例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基等の1又は2個を置換
25 基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ

素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキルチオ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基等が挙げられ、特にメチルチオ、エチルチオ等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個(好ましくは1又は2個)置換しているのが好ましい。

「*N,N*-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「*N*-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、 C_{3-6} シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、 C_{7-10} アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- C_{1-4} アルキル基等)等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成する場合もあり、このような場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等)、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アル

コキシカルボニル基等を有していてもよいピペリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、硫黄原子が酸化されていてもよいチオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

エステル化されていてもよいカルボキシ基としては遊離のカルボキシ基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基等が挙げられ、なかでもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC₁₋₃アルコキシカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC₇₋₁₂アリールオキシカルボニル基等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル基等（好ましくはC₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモ

イル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したもののなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したもののなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

Rとしては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子またはC₂₋₄アルケニルで置換されていてもよいアリール基（好ましくは、ハロゲン原子またはC₂₋₄アルケニルで置換されていてもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₄アリール基等、さらに好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル等、とりわけ好ましくは、6位にハロゲン原子を有する2-ナフチル等）が好ましい。

また、Rとしては、置換されていてもよい複素環基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、ベンゾフラニル基、ベンゾピラニル基等、さらに好ましくはベンゾピラニル基）が好ましい。

前記式中、R¹およびR²あるいはR^{1'}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられるが、なかでも置換されていてもよい低級（C₁₋₄）アルキル基が好ましい。

また、R¹およびR²は互いに結合して環を形成していてもよく、R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに、「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」を形成していてもよい。

当該「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒

素原子を2または3個含む二価の5ないし8員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子と2個の窒素原子とから構成される二価の5ないし8員含窒素複素環基）などが挙げられる。

これらの「二価の含窒素複素環基」は、 R^2 で表される置換基が結合する窒素原子に隣接した炭素原子上にオキソ基またはチオキソ基を有し、「二価の5ないし8員含窒素環状アミド基」を形成するが、かかる「二価の5ないし8員含窒素環状アミド基」の具体例としては、例えば、2-オキソイミダゾリジン-1, 3-ジイル、2-オキソイミダゾロン-1, 3-ジイル、2-オキソピペラジン-1, 4-ジイル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1, 4-ジイル、2-オキソホモピペラジン-1, 4-ジイル、5-オキソホモピペラジン-1, 4-ジイル、2-オキソ-1, 4-ジアザシクロオクタン-1, 4-ジイル、5-オキソ-1, 4-ジアザシクロオクタン-1, 4-ジイル、2-オキソ-1, 5-ジアザシクロオクタン-1, 5-ジイル、5-オキソ-2, 3-デヒドロホモピペラジン-1, 4-ジイル、3-オキソ-1, 2, 4-トリアザシクロヘキサン-1, 4-ジイル、3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-1, 4-ジイル、6-オキソ-1, 2, 4-トリアザシクロヘキサン-1, 4-ジイル等が挙げられる。

上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」の置換基としては、1つのオキソ基またはチオキソ基以外に、例えば置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルキリデン基、置換されていてもよい低級アラリデン基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）などで置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基等（好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、など）が挙げられ、これらの任意の

置換基は置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは1ないし2個）置換していてもよい。

ここで、「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、1～2個の置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、
5 エステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基等が挙げられ、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「エステル化されてい
10 てもよいカルボキシル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、
「置換されていてもよいスルファモイル基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル
15 基」と同様のものが挙げられるが、「置換されていてもよいアミノ基」の好ましい例としては、（1）メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の低級（C₁₋₆）アルキル基、
（2）モノまたはジ-低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル基、（3）メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル、（4）ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイルおよび（5）ベンゾイル
20 から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ等が挙げられる。

「置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、
25 sec-ブチル、tert-ブチル等のC₁₋₆アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。その置換基としては、例えばハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルキルまたはアシル基（例、ホルミル、C₂₋₆アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-スルホニル、ベンゼンスル

- ホニル等)で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルまたはアシル基(例、ホルミル、 C_{2-6} アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルースルホニル、ベンゼンスルホニル等
- 5)で置換されていてもよいカルバモイル基、水酸基、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルコキシ等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1又は2個)置換していてもよい。

- 「置換されていてもよい低級アルキリデン基」としては、例えばメチリデン、
- 10 エチリデン等の C_{1-6} アルキリデン等が挙げられ、その置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アミノ基、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1又は2個)置換していてもよい。

- 「置換されていてもよい低級アラリキリデン基」としては、例えばベンジリデン
- 15 ン等の C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキリデン等が挙げられ、その置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アミノ基、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1又は2個)置換していてもよい。

- 「ハロゲン原子などで置換されていてもよい低級アルコキシ基」における低級
- 20 アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、該低級アルコキシ基は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい低級アルキル基」における
- 25 「低級アルキル基」と同様な置換基を有していてもよい。

「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基と同様のものが挙げられる。

「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカル

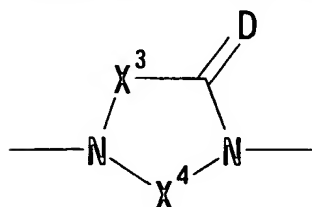
バモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基および置換されていてもよいスルファモイル基と同様のものが挙げられる。

- 5 前記「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいメルカプト基」において、「水酸基」および「メルカプト基」が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル
- 10 基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基などが挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等が挙げられ、該低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フ
- 15 ッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換されていてもよいアリール基〔例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等）、低級アルコキ
- 20 シ基（例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等）等でそれぞれ置換されていてもよいフェニルまたはナフチル〕、置換されていてもよい水酸基（例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよい水酸基と同様のもの等）、置換されてい
- 25 てもよいチオール基（例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいチオール基と同様のものなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいアミノ基と同様のもの等）、エステル化されていてもよいカルボキシル基（例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてのエステル化されていても

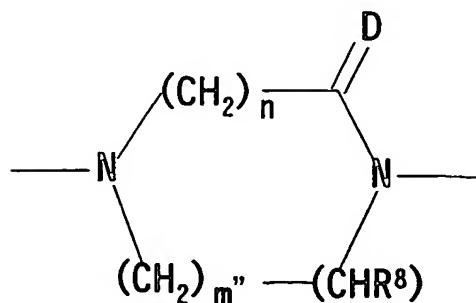
よいカルボキシル基と同様のものなど)等が挙げられる。また、「置換されていてもよいメルカプト基」において、硫黄原子は酸化されていてもよく、例えば、 $S(O)_k$ [kは0ないし2の整数を示す]で表される構造を有していてもよい。

前記した「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいメルカプト基」において、「水酸基」および「メルカプト基」が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものなどが挙げられる。

15 前記した「二価の含窒素複素環基」としては、例えば式



〔式中、 X^3 は置換されていてもよい C_{1-2} アルキレンを、 X^4 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基が好ましく、式



20

〔式中、nは1又は2を、 m は1又は2を、 R^8 は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換さ

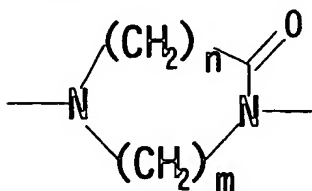
れていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基）を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。）で表される基がさらに好ましい。

ここで、 X^3 で示される「置換されていてもよい C_{1-2} アルキレン」における「 C_{1-2} アルキレン」としては、メチレン、エチレンなどの直鎖状のアルキレンなどが挙げられ、該「 C_{1-2} アルキレン」は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。また、 X^4 で示される「置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン」における「 C_{1-3} アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン等の直鎖状のアルキレンなどが挙げられ、該「 C_{1-3} アルキレン」は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。

前記式中、 R^8 で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいメルカプト基」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルコキシ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいメルカプト基」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルコキシ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカ

ルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」と同様なものが例示される。

なかでも、前記した「二価の含窒素複素環基」としては、式



5 〔式中、 n は1又は2を、 m は2又は3を示す。〕で表される基等が好ましい。

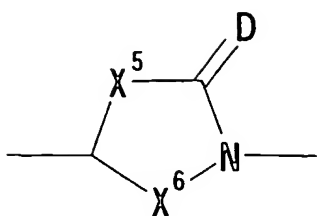
前記式中、 m としては2が好ましく、 n としては1が好ましい。

前記した「二価の含窒素複素環基」としては2-オキソピペラジン-1, 4-ジイルが最も好ましい。

また、 X^1 の置換基および R^2 は互いに結合して環を形成していてもよく、
 10 $-CD-N(R^2)-$ で表される2価の基が「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」を形成していてもよい。当該「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を1ないし3個含む二価の5ないし8員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子と1個の窒素原子とから構成される二価
 15 の5ないし7員含窒素複素環基）などが挙げられる。

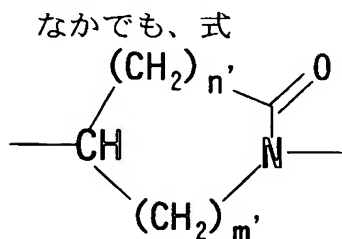
これらの「二価の含窒素複素環基」は、 R^2 で表される置換基が結合する窒素原子に隣接した炭素原子上にオキソ基またはチオキソ基を有し、「二価の5ないし8員含窒素環状アミド基」を形成するが、かかる「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」の置換基としては、 R^1 および
 20 R^2 は互いに結合して形成する「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

X^1 の置換基および R^2 が互いに結合して形成する「二価の含窒素複素環基」としては、例えば かかる「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」として
 25 は、式



〔式中、 X^5 は結合手または置換されていてもよいメチレンを、 X^6 は置換されていてもよい C_{2-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基が好ましい。

- 5 ここで、 X^5 で示される「メチレン」は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。また、 X^6 で示される「置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン」における「 C_{2-3} アルキレン」としては、エチレン、プロピレンなどの直鎖状のアルキレンなどが挙げられ、該「 C_{2-3} アルキレン」は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。



〔式中、 n' は0又は1を、 m' は2又は3を示す。〕で表される基等が好ましい。

- 15 前記式中、 m' としては2が好ましく、 n' としては0が好ましい。

前記した「二価の含窒素複素環基」としては、2-ピロリドン-1, 3-ジイルが最も好ましい。

- 20 X^1 および X^2 で示される「置換されていてもよいアルキレン基」における「アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン等の直鎖状低級(C_{1-6})アルキレン等が挙げられ、中でもメチレン、エチレン等の C_{1-4} アルキレン等が好ましい。「アルキレン基」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい低級アルキル基」と

同様のものなど、好ましくは、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等の C_{1-6} アルキル等）、置換されていてもよいカルバモイル基、〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様のものなど、好ましくは、カルバモイル基、*N*-モノ低級（ C_{1-6} ）アルキルカルバモイル基、*N,N*-ジ低級（ C_{1-6} ）アルキルカルバモイル基等）、シアノ基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシル基（前記した R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様のものが挙げられる）等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

X^1 および X^2 で示される「置換されていてもよいイミノ基」としては、例えば、式 $-N(R^4)-$ 〔式中、 R^4 は水素原子または置換基を示す〕で表される基などが挙げられるが、 R^4 としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基（好ましくは水素原子、置換されていてもよい炭化水素基）等が好ましい。

前記式中、 R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

前記式中、 R^4 で示される「アシル基」としては、前記した R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、ホルミル、置換されていてもよい低級（ C_{2-5} ）アルカノイル基などが好ましく、低級（ C_{2-5} ）アルカノイル基などがさらに好ましい。

前記式中、 X^1 としてはメチレンが好ましく、 X^2 としては結合手が好ましい。

前記式中、 D は酸素原子または硫黄原子（好ましくは、酸素原子）を示す。

前記式中、 A は $-N(R^3)-Y-$ または $-N=Y-$ を示し、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 Y は置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示す。

R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられ、 R^3 で示される「ア

シル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、 R^3 としては、水素原子、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基、ホルミル、置換されていてもよい低級 (C_{2-5}) アルカノイル基などが好ましく、水素原子、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基などがさらに好ましい。

Yで示される「置換されていてもよい鎖状の炭化水素基」における「鎖状の炭化水素基」としては、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」としての「直鎖状又は分枝鎖状（好ましくは直鎖状）の脂肪族炭化水素基」における1つの炭素原子から1～2個の水素原子を取り除いて形成される二価または三価の基などが挙げられ、より具体的には、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基（前記した X^1 および X^2 で示される「置換されていてもよいアルキレン基」と同様なものなど）、任意の炭素原子上に置換基を有していてもよい、式 $=CH-(CH_2)_k-$ [式中、 k は0～5の整数を示す] で表される基などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよい鎖状の炭化水素基」としての「鎖状の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様のものなど、好ましくは、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル等の C_{1-6} アルキル等）〕、置換されていてもよいカルバモイル基、〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様のものなど、好ましくは、カルバモイル基、 N -モノ低級 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル基、 N, N -ジ低級 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル基等〕、シアノ基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシ基（前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ基」と同様のものが挙げられる）等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

また、Yで示される「置換されていてもよい鎖状の炭化水素基」（好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基）における「鎖状の炭化水素基」は、任意のメチレン基がオキソ基で置換され、カルボニル基を形成していてもよく、その具体例としては、 $-CH_2-CH_2-$ のメチレン基がオキソ基で置換された式-

5 $(C=O)-CH_2-$ で表される基などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の置換基としては、前記した「二価の含窒素複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、二価または三価の環状炭化水素基又は複素環基（好ましくは複素環基）等が挙げられる。

10 Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「炭化水素基」としては、飽和又は不飽和の環状の二価又は三価の炭化水素基が挙げられる。

ここで、飽和の環状の二価の炭化水素基としては、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の C_{3-9} シクロアルキル、好ましくは、 C_{5-7} シクロアルキル、さらに好ましくはシクロヘキシル等）等の任意の位置（好ましくは、異なる炭素原子、さらに好ましくは、最も離れた位置の炭素原子）の水

15 素原子を1個取り除いた基（例えば、 C_{5-7} シクロアルキレン、好ましくは、1, 4-シクロヘキシレンなど）が挙げられる。

ここで、不飽和の環状の二価の炭化水素基としては、シクロアルケニル基（例

20 えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の C_{3-6} シクロアルケニル基等）、シクロアルカジエニル基（例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等の C_{4-6} シクロアルカジエニル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等、好ましくは、フェニル）等の任意の位置（好ましくは、異なる炭素原子、さらに好ましくは、最も離れた位置の炭素原子）の水

25 素原子を1個取り除いた基が挙げられ、なかでも、フェニレンが好ましく、とりわけ、1, 4-フェニレンが好ましい。

該「二価の炭化水素基」としては、 C_{5-7} シクロアルキレン（好ましくは、1, 4-シクロヘキシレンなど）、フェニレン（好ましくは、1, 4-フェニレンなど）などが好ましい。

ここで、「飽和または不飽和の環状の三価の炭化水素基」としては、上記した
5 「飽和または不飽和の環状の二価の炭化水素基」が結合手を有する何れかの炭素原子から水素原子1個を取り除いて形成される基などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「二価の複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし6員の二価の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「二価の芳香族複素環基」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、
15 ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール等の5員芳香族複素環、及び例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、1, 2, 4-トリアジン、
20 1, 3, 5-トリアジン等の6員芳香族複素環等の相違する2個の環原子から2個の水素原子を除いて得られる二価の基等が挙げられる。

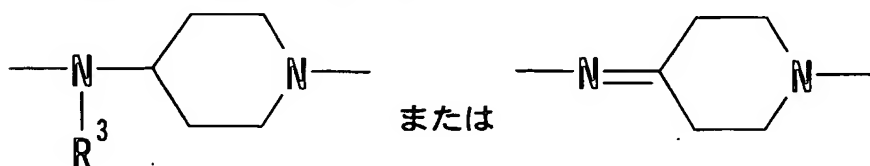
「二価の非芳香族複素環基」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の5～6員の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（
25 脂肪族複素環基）などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「三価の複素環基」としては、上記した「二価の非芳香族複素環基」が結合手を有する何れかの原子に結合手1個を付加して形成される基などが挙げられる。

Yとしては、置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよいピペリ

ジンなどが好ましい。

前記式中、Aとしては、式



で表される基が好ましく用いられる。

- 5 Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基または(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。

- Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられるが、2個の置換基が窒素原子と一緒に
- 10 緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基等)、
- 15 アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどが挙げられ、かかる環状アミノ基は、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様のものを同様な数有していてもよい。

- 20 また、Zで示される「置換されていてもよい炭化水素基で置換されたアミノ基」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」がα位に「置換されていてもよいイミノ基」を含む場合、Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」は、後述のZで示される「置換されていてもイミドイル基」で置換されたアミノ基を形成するが、例えば、式-N(R'')-C(R')=N-

- 25 R'' [式中、R''は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R''は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基を示し、R'は水素原子、置換されてい

もよい炭化水素基、カルボン酸由来のアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基又は置換されていてもよい水酸基を示す]で表される基なども、Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」に含まれる。また、「置換されていてもよいイミドイル基」において、R' がメルカプト基又は水酸基を示し、R' ' ' が水素原子を示す場合、該「置換されていてもよいイミドイル基」はそれぞれ式 $-C(=O)-NH_2$ 又は $-C(=S)-NH_2$ で表される基を示していてもよい。

前記式中、R' ' '、R' 及びR' ' で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられ、R' ' ' およびR' で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられ、R' で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」と同様のものが挙げられ、R' で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものあるいは前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

式(I)で表される化合物において、R' ' ' がカルボン酸由来のアシル基である化合物は、R' ' ' が水素原子である化合物のプロドラッグとして有用である。

R' ' ' で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、Rで示される「カルボン酸由来のアシル基」は、例えば、式 $-COOR''''$ [式中、R'''' は置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される基などのようにエステル化されていてもよいカルボキシシル基などでであってもよい。

R'''' で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げら

れる。

- R'''' で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の好ましい例としては、例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルなどが挙げられる。該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記した R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様のものが挙げられる。

- 式- $COOR''''$ で表される基としては、なかでも、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、アセトキシ-tert-ブトキシカルボニルなど）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニルオキシメトキシカルボニルなど）、5- C_{1-4} アルキル-2-オキソジオキソレン-4-イル- C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、5-メチル-2-オキソジオキソレン-4-イルメトキシカルボニルなど）などが挙げられる。

- Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」として、より具体的には、例えばアミノ基、 C_{6-10} アリール基（好ましくは、フェニル）等でさらに置換されていてもよいモノ-又はジ-低級（ C_{1-6} ）アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、ベンジルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-エチル-tert-ブチルアミノ、ベンジルメチルアミノ等）、式- $N(R'')-C(R')=N-R'''$ 〔式中、 R'' は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、水素原子又は低級（ C_{1-6} ）アルキル基）を示し、 R''' は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基（好ましくは、水素原子又はカルボン酸由来のアシル基）を示し、 R' は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基又は置換されていてもよい水酸基（好ましくは、水素原子、低級（ C_{1-6} ）アルキル基、アミノ基又はモノ-又はジ-低級（ C_{1-6}

）アルキルアミノ基）を示す] で表される基（例えば、グアニジノ基、ホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基など）、5～6員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ基など）等が用いられる。

Zで示される「置換されていてもよいイミドイル基」としては、例えば、

- 5 式 $-C(R')=N-R''$ [式中の記号は前記と同意義を示す] で表される基等が挙げられる。

- ここで、 R' が置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドラジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）を示す場合、Zで示される「置換されていてもよいイミドイル基」は、置換されていてもよいアミジノ基を形成する。このような置換されていてもよいアミジノ基の具体例としては、1～2個の低級 (C_{1-6}) アルキル基、低級 (C_{1-6}) アルカノイル基、ベンゾイル基などで置換されていてもよいアミジノ基（例えば、アミジノ、N-メチルアミジノ、N-エチルアミジノ、N-プロピルアミジノ、N, N'-ジメチルアミジノ、N, N'-ジエチルアミジノ、N-メチル-N'-ジエチルアミジノ、N-ホルミルアミジノ、N-アセチルアミジノ等）などが挙げられる。
- 10
- 15

- 上記式中、 R'' の好ましい例としては、水素、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の C_{1-6} アルキル基）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル；ベンゾイル；例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等の C_{1-8} アルコキシカルボニル等；例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル等）、水酸基などが挙げられ、 R' の好ましい例としては、水素、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の C_{1-6} アルキル基）、置換されていてもよいアミノ基（例えば、1～2個の同一または異なった低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の C_{1-6} アルキル基）又はアシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等）で
- 20
- 25

置換されていてもよいアミノ基、ヒドラジノ基、5～6員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、ピペラジノなど）など）、水酸基、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基）、メルカプト基、低級アルキルチオ基（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基）などが挙げられる。

上記式中、R' ' ' としては、水素が好ましい。

上記式中、R' としては、水素、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、なかでも、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、C₁₋₄アルキルで置換されていてもよいアミノなど）が好ましい。

Zで示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を少なくとも1個（好ましくは1ないし3個）含み、さらに酸素原子及び硫黄原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい芳香族含窒素複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族含窒素複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられる。

「芳香族含窒素複素環基」としては、例えばピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル（1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル等）、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル（1,2,4-トリアゾリル-1-イル、1,2,4-トリアゾリル-4-イル等）、テトラゾリル、ピリジル（2-、3-又は4-ピリジル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の芳香族単環式含窒素複素環基およびそのN-オキシド体等が挙げられ、なかでも、5～6員の芳香族単環式含窒素複素環基が好ましく、とりわけ、イミダゾリル、ピリジルなどが好ましい。

また、ピリジルとしては、2位に置換基（例、置換されていてもよい低級アル

キル基など)を有していてもよい4-ピリジルが好ましい。

「非芳香族含窒素複素環基」としては、上記した「芳香族含窒素複素環基」の部分還元体(例、イミダゾリニル、テトラヒドロピリミジニルなど)の他、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル(2-, 3-又は4-ピペリジル)、
5 モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル(1-ピペラジニル等)、ホモピペラジニル等が挙げられ、なかでも、5~6員の非芳香族単環式含窒素複素環基が好ましい。

Zで示される「含窒素複素環基」の置換基としては、前記したRで示される「複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。また、含窒素複素環基を構成する窒素原子は、酸化されていてもよい。また、Zで示される「含窒素複素環基」
10 の置換基同士が結合して環(例、ベンゼン環など)を形成していてもよい。

Zとしては置換されていてもよい含窒素複素環基等が好ましく、とりわけ置換されていてもよい芳香族含窒素複素環基等が好ましい。

化合物(I)としては、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-
15 ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-
20 2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、
25 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、
{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}酢酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジニカ

ルボン酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-
ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸、4-(6-クロロナフタレ
ン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキ
ソ-2-ピペラジンカルボン酸アミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{
メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラ
ジンカルボン酸アミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-6-ヒドロキシメ
チル-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-ア
ミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-
4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アセチルアミノメチル-4-(6-クロロ
ナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ
}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル
) -4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸、4-(6-クロロナフタレン
-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキ
ソ-2-ピペラジン酢酸またはこれらの塩などがとりわけ好ましく用いられる。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化合物（I）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジ

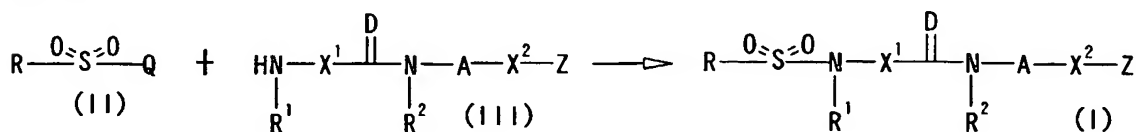
メチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が
 5 挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ）から製造することができる。

また化合物（Ｉ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。

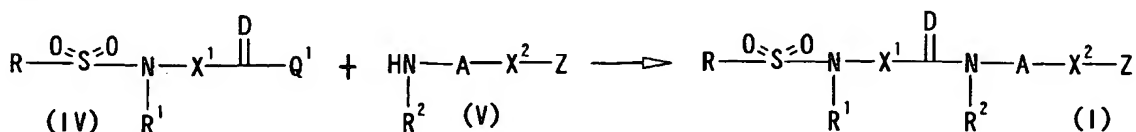
10 化合物（Ｉ）の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えば酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、
 15 N－メチルピロリジン、N－メチルピペリジン、N－メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物（Ｉ）又はその塩は、例えば、以下に示す方法Ａ～Ｄで製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩
 20 を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（Ｉ）の塩と同様なものが挙げられる。

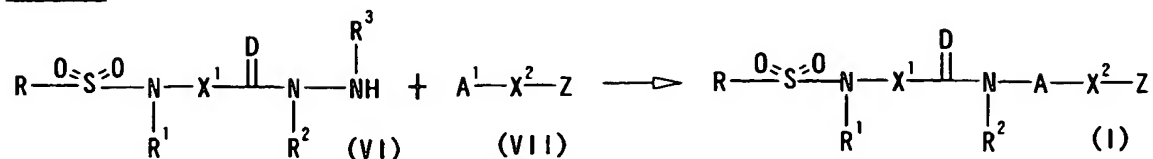
方法Ａ



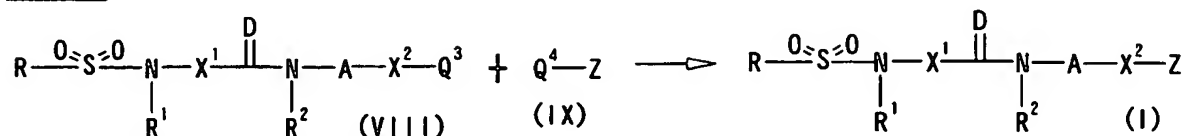
方法Ｂ



方法C



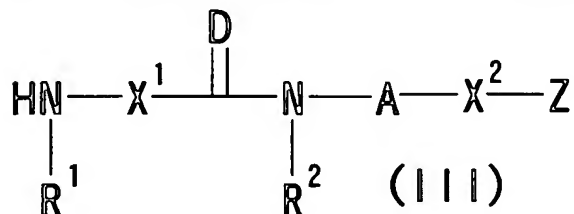
方法D



5

方法A

式 RSO_2Q (II) [式中、Qは脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (II) 又はその塩と式 (III)



- 10 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (III) 又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。

前記式 (II) 中、Qは脱離基を示す。Qで示される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) あるいはスルホン酸の反応性誘導体 (例、スルホン酸無水物、活性スルホン酸アミド (例、1, 2, 4-トリアゾリド、イミダゾリド等)、4級アミンスルホニル体 (例、N-メチルピロリジニウム塩等)、ビススルホニルイミド (例、N-フェニルビススルホニルイミド等) 等) を形成する基等が挙げられる。

- 15 本法は化合物 (II) 又はその塩を化合物 (III) 又はその塩と反応させることにより行われ、化合物 (II) 又は (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプ

ロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は必要により塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

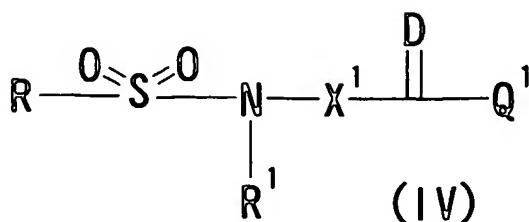
反応は化合物(III) 1モルに対して化合物(II)を約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モルを用いる。

反応温度は約-80℃ないし約100℃、好ましくは約-50℃ないし約80℃である。

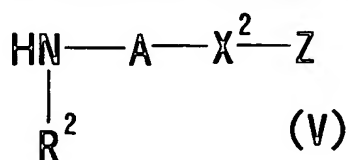
反応時間は化合物(II)又は(III)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

方法B

式(IV)



〔式中、 Q^1 は脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、水酸基等の遊離カルボン酸、その塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物（IV）と式（V）



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物（V）を反応させることにより化合物（I）を製造することができる。

- 10 本法は化合物（V）又はその塩と遊離酸（IV）又はその塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例えば酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）とを反応させることにより行われる。化合物（V）の塩としては、前記した化合物（I）と酸付加塩を形成する酸として述べたものとの酸付加塩が挙げられる。
- 15 化合物（IV）に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩等）等が、有機塩としては例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N, N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライド
- 20 としては例えば酸クロライド、酸ブロマイド等が、エステルとしては例えばメチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノ C_{1-4} アルキル炭酸混合酸無水物（例えば遊離酸（IV）とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水

- 物)、 C_{1-6} 脂肪族カルボン酸混合酸無水物(例えば遊離酸(IV)と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物)、 C_{7-11} 芳香族カルボン酸混合酸無水物(例えば遊離酸(IV)と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物(例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物)等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド(例えば遊離酸(IV)とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は C_{1-6} アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、 C_{1-6} アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素等)、オキソ、チオキソ、 C_{1-6} アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)等で置換されていてもよい)等が挙げられる。
- 15 活性エステルとしては、例えば有機リン酸エステル(例えばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等)のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシー-1H-2-ピリドン
- 20 エステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環は C_{1-6} アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、 C_{1-6} アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素等)、 C_{1-6} アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例えば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。
- 25

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤(例えばカルボジ

イミド類 (DCC、WSC、DIC等)、りん酸誘導体 (例えば、シアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等) 等の存在下に行われる。このような溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基がそのまま用いられる。

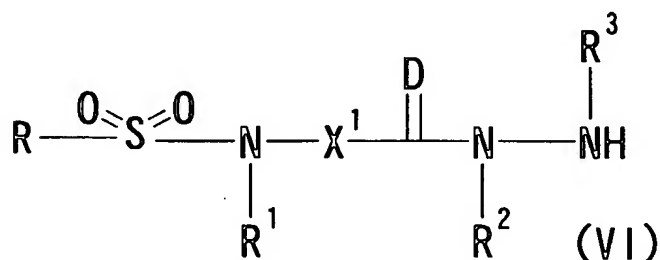
反応は化合物 (IV) 1 モルに対して化合物 (V) 約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

反応温度は約 -50°C ないし約 150°C 、好ましくは約 -20°C ないし約 100°C である。

反応時間は化合物 (IV) 又は (V) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

方法C

式 (VI)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VI) 又はその塩と

式 (VII) $\text{A}^1-\text{X}^2-\text{Z}$

〔式中、 A^1 は $\text{Q}^2-\text{Y}-$ または $\text{O}=\text{Y}-$ を示し、 Q^2 は脱離基 (例、ハロゲン原子、式 $\text{R}^5-\text{SO}_2-\text{O}-$ (式中、 R^5 はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す) で表される基など) を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) 又はその塩を製造することができる。

本法は化合物 (VI) と化合物 (VII) とを反応させることにより行われる。

前記式 (VII) 中、 Q^2 で示されるハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

前記式中、 R^5 で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチ

ル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-
ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブ
チル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等の
C₁₋₆アルキル基が挙げられ、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、
5 ブチル、イソブチル等のC₁₋₄アルキル基が好ましい。R⁵で示されるハロゲン原
子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換された低級アルキル基として
は、例えばトリクロロメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

R⁵で示されるフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル基（前記した
R⁵で示される低級アルキル基と同様のもの）、低級アルコキシ基（例えばメトキ
10 シ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基）、
ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、
カルボキシ基等が用いられる。

本法の反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。
このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプ
15 ロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサ
ン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジ
イソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、
例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロ
ロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等の
20 ハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素
類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセ
トアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル
類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、
水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

25 また本反応は塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば
水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウム
エトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウム
エトキシド、カルボキシル-tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アル
コキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸

ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、トリ（*n*-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 γ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

反応は化合物（VI）1モルに対して化合物（VII）を約1ないし約100モル、好ましくは約1ないし約50モルを用いる。

反応温度は約-30℃ないし約250℃、好ましくは約-10℃ないし約200℃である。

10 反応時間は化合物（VI）又は（VII）の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

また化合物（VI）又はその塩とオキソ基を有する化合物（VII）又はその塩との反応により、置換基Aが二重結合を有する化合物（I）を製造し、つづいて還元
15 元的アミノ化反応に付して、置換基Aが単結合を有する化合物（I）又はその塩を製造することもできる。

本還元アルキル化反応に用いられる還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリメトキシリチウムアルミニウム、水素化トリ-tert-ブトキシリチウムアルミニウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシア
20 ルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノ化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノ化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム等の金属水素錯化合物やトリエチルシランなどが好ましく用
いられる。また触媒を用いた接触還元法を用いてもよい。かかる触媒としては、
25 パラジウムブラック、パラジウム炭素、パラジウム-シリカゲル、パラジウム-硫酸バリウム等のパラジウム触媒、酸化白金、白金炭素、白金黒等の白金触媒、ロジウム炭素、ロジウムアルミナ等のロジウム触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム炭素等のルテニウム触媒、ラネーニッケル等を用い水素雰囲気下に反応が行われる。触媒の使用量は化合物（I）1モルに対して約0.0001～約2モル、好

ましくは約0.001～約1モルである。また本接触還元反応は一般に常圧で行われるが、必要により加圧下に行ってもよい。かかる圧力としては通常約1～約150気圧、好ましくは約1～約100気圧である。

この反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。

- 5 このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、
10 例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド等が単独
15 又は混合溶媒として用いられる。

- また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機
20 酸が用いられる。これら酸の使用量は化合物(I) 1モルに対して約0.01～約20モル、好ましくは約0.1～約10モルである。

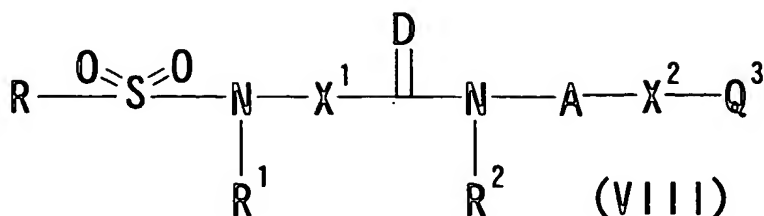
反応温度は約-30～約150℃、好ましくは約-10～約120℃である。

反応時間は化合物(I)の種類、溶媒の種類、反応温度により異なるが、通常約10分間～約72時間、好ましくは約15分間～約48時間である。

- 25 また、式(VI)で表される化合物のなかでも、R³がアシル基である化合物は新規な化合物であり、式(I)で表される化合物またはその塩の合成中間体として有用である。

方法D

式(VIII)



〔式中、 Q^3 は脱離基（Yまたは X^2 の窒素原子に結合する場合は水素原子など、Yまたは X^2 の炭素原子に結合する場合はハロゲン原子、シアノ基、クロスカップリング反応可能な例えばホウ素、スズ、マグネシウム等で結合する原子団基、式

- 5 $\text{R}^6 - \text{SO}_2 - \text{O} -$ （式中、 R^6 はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（VIII）又はその塩と式
- 10 $\text{Z} - \text{Q}^4$ （IX）〔式中、Zが置換されていてもよいアミノ基でない場合、 Q^4 は脱離基（ハロゲン原子、式 $\text{R}^7 - \text{SO}_2 - \text{O} -$ （式中、 R^7 はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基、クロスカップリング反応可能な例えばホウ素、スズ、マグネシウム等で結合する原子団基、等）を表し、Zが置換されていてもよいアミノ基である場合、 Q^4 は水素原子などを表し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（IX）又はその塩とを反応させて、化合物（I）を製造することができる。
- 15

- 前記式中、 Q^3 で示されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。 R^6 および R^7 はそれぞれハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。 R^6 および R^7 で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、これらハロゲン原子は、任意の位置に1～9個、好ましくは1～5個置換していてもよい。置換基を有していてもよいフェニル基の置換基
- 20
- 25 としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの C_{1-6} アルキル基）、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、

ブトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基などが挙げられる。

本法は化合物(VIII)又はその塩と化合物(IX)又はその塩とを反応させることにより、化合物(I)を製造する。

- 5 本反応は通常塩基の存在下に行われる。そのような塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム
- 10 などの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどのリチウム塩、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。
- 15

本反応は一般に溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられる。

- 反応は化合物(VIII) 1モルに対して化合物(IX) 約0.8~10モル、好ましくは約0.9~5モル、塩基 約1~約100モル、好ましくは約1~約20モルが用いられる。
- 20

反応温度は約-10℃~約250℃、好ましくは約-5℃~約200℃である。

- 反応時間は化合物(VIII)、化合物(IX)、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間~約200時間、好ましくは約5分間~約100時間である。
- 25

本反応は、場合によって金属触媒を用いることによって反応を促進させることができる。かかる金属触媒としては、例えばパラジウム化合物〔例、パラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム

、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィ
ノ)-1, 1'-ピナフチルなど)、ニッケル化合物〔例、テトラキス(トリフェニルホ
スフィン)ニッケル、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリ
フェニルホスフィン)ニッケルなど)、ロジウム化合物〔例、塩化トリ(トリフェ
5 ニルホスフィン)ロジウムなど〕などが用いられるが、なかでも、パラジウム化合
物が好ましい。これらの触媒の使用量は化合物(VIII) 1モルに対して約1～0.
0 0 0 0 1モル、好ましくは約0. 1～0. 0 0 0 0 1モルである。

また、本反応は封管中で行ってもよい。

化合物(I)において、Zが置換されていてもよいアミノ基である化合物は、
10 Q³がシアノ基で表される化合物(VIII)又はその塩と低級アルコールを反応させ
てイミノエーテルを製造し、次いでアミン類と反応させることにより製造するこ
とができる。

低級アルコール類としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、
2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等のC₁₋₄アルコール類などが挙げ
15 られる。

本反応は、通常溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法A
で述べた溶媒がそのまま用いられるが、アルコール類をそのまま溶媒として用い
てもよい。

本反応は、通常酸(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタン
20 スルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、トリ
フルオロ酢酸等の有機酸など)および塩基(例、カリウムメトキシド、ナトリウ
ムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドなど)の存在
下に行われる。これらの酸および塩基の使用量は触媒量(約0. 0 0 1モル)か
ら大過剰用いられることもある。

25 反応温度は約- 5 0℃～約1 5 0℃、好ましくは約- 2 0℃～約1 0 0℃であ
る。

反応時間は化合物(VIII)、酸、塩基の種類又は溶媒の種類によって異なるが、
通常約3 0分間～約2 4 0時間、好ましくは約1時間～約1 2 0時間である。

イミノエーテル類はアミン類(例、アンモニア; メチルアミン、エチルアミン、

プロピルアミンなどの一級アミン；ジメチルアミン、ジエチルアミン、メチルエチルアミン、ジ-n-プロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、1-メチルピペラジンなどの二級アミン；アニリン、N-メチルアニリンなどの芳香族アミンなど）と反応させて化合物（I）を製造する。

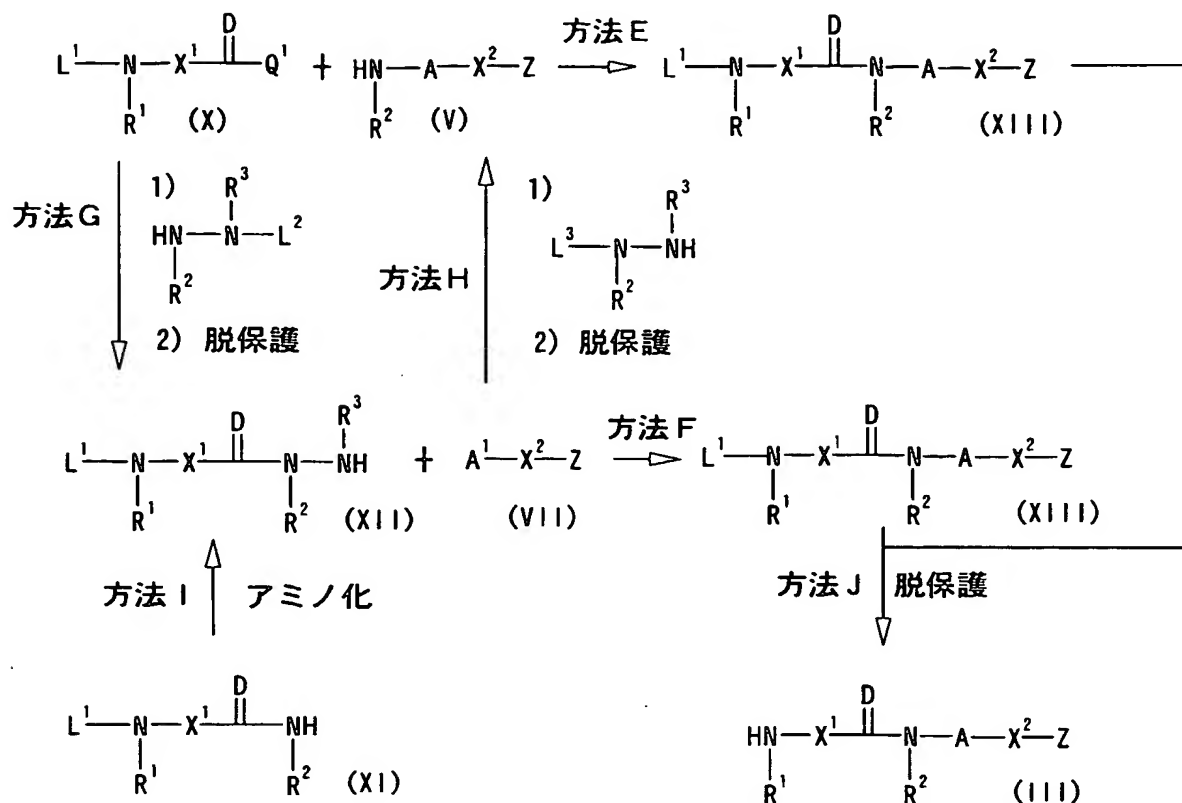
- 5 本反応は、通常溶媒中で行われ、このような溶媒としては、反応を妨げない限り、如何なる溶媒を用いてもよいが、前記した方法Aで述べた溶媒が好ましく用いられる。また、アミン類をそのまま溶媒として用いてもよい。

反応温度は通常約-20℃～約200℃、好ましくは約-10℃～約150℃である。

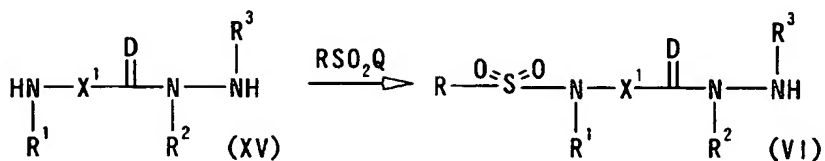
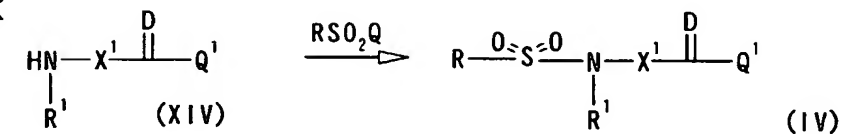
- 10 反応時間はイミノエーテル、アミン、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常約30分間～約240時間、好ましくは約1時間～約120時間である。また、本反応は必要に応じて封管中に行ってもよい。

- 15 上述の製造方法AないしDにおいて用いられた原料化合物（III）、（IV）、（VI）および（VII）は、例えば以下に示すように自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

56

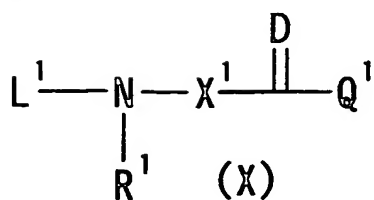


方法 K

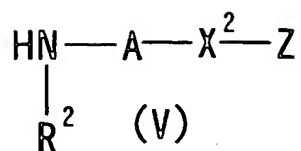


方法 E

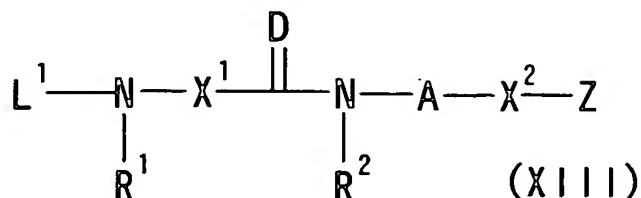
式 (X)



- 5 〔式中、L¹はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X) 又はその塩と、式 (V)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) 又はその塩とを反応させて、式 (X I I I)



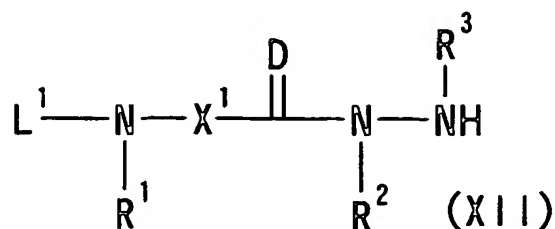
5 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIII) を製造する。

前記式 (X) 及び (X I I I) 中、 L^1 で示される保護基としては、例えばホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例えばアセチル、エチルカルボニル等)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボ
 10 ニル基、アリールカルボニル基 (例えばフェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等)、アリールスルホニル基 (例えばフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等)、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、 C_{7-10} アラルキルカルボニル基 (例えばベンジルカルボニル等)、メチル基、アラルキル基 (例えばベンジル、ジフェニルメチル、トリ
 15 チル基等)、等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素等)、ニトロ基等で置換されていてもよい。

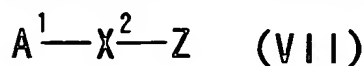
本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

20 方法F

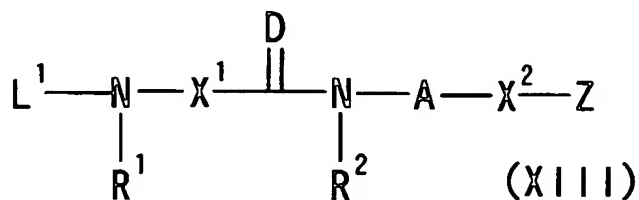
式 (X I I)



〔式中、 L^1 はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XII) 又はその塩と、式 (VII)



- 5 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (VII) 又はその塩とを反応させて、式 (XIII)

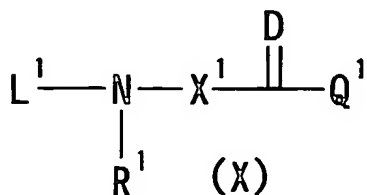


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIII) を製造する。

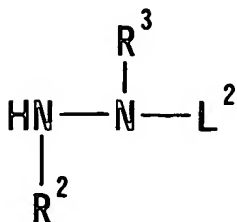
- 10 本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Cにおける化合物 (VI) と化合物 (VII) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法G

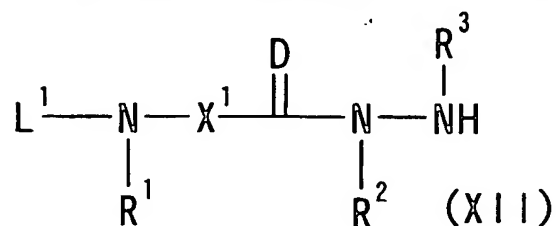
式 (X)



- 15 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X) 又はその塩と、式



〔式中、 L^2 はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるヒドラジン誘導体又はその塩を反応させ、つづいてヒドラジンのアミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより式 (X I I)



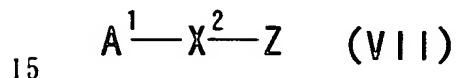
- 5 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XII) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

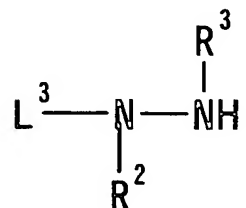
- 10 ヒドラジン側のアミノ基の保護基の選択的除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

方法H

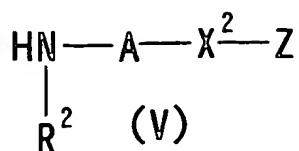
式 (V I I)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VII) 又はその塩と、式



- 20 〔式中、 L^3 はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるヒドラジン誘導体又はその塩を反応させ、つづいてアミノ基の保護基を脱保護することにより式 (V)



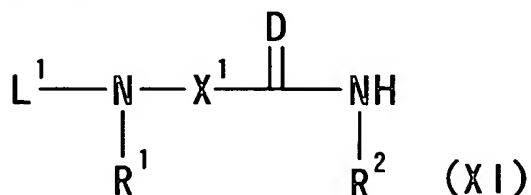
〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) 又はその塩を製造することができる。

5 本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Cにおける化合物 (VI) と化合物 (VII) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

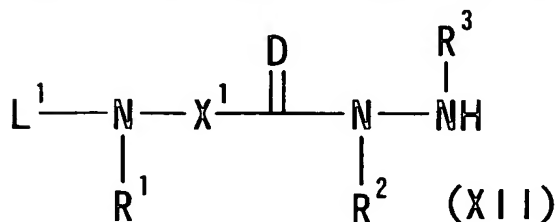
アミノ基の保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

10 方法 I

式 (XI)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XI) のアミド窒素原子をアミノ化することにより、式 (XII)



15

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XII) 又はその塩を製造することができる。

本アミノ化反応に用いるアミノ化剤としては、例えばオージフェニルホスフィ
ニルヒドロキシルアミン、オー硫酸ヒドロキシルアミン、オー (2, 4, 6-トリメチ
20 ルベンゼンスルホニル) ヒドロキシルアミンなどのオーアシルヒドロキシルアミ
ン類、等が好んで用いられる。

- 本反応は通常塩基の存在下に行われる。そのような塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基、例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、tert-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコラート類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどのリチウム塩、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。
- 本反応は一般に溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられる。

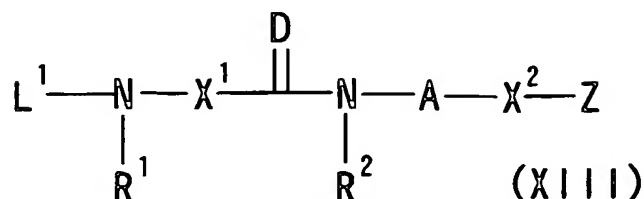
反応は化合物(XI) 1モルに対して塩基約1～約100モル、好ましくは約1～約20モルが用いられるが、場合によっては塩基を溶媒として用いてもよい。

- 反応温度は約-100℃～約200℃、好ましくは約-78℃～約100℃である。

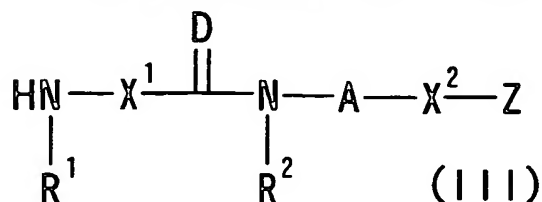
反応時間は化合物(XI)、アミノ化剤、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約200時間、好ましくは約5分間～約100時間である。

方法J

- 式(XIII)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XIII) 又はその塩のアミノ保護基を脱保護することにより、式 (III)

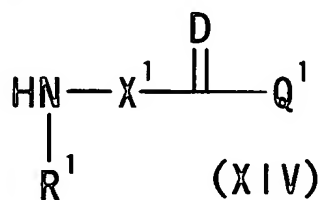


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (III) 又はその塩を製造することができる。

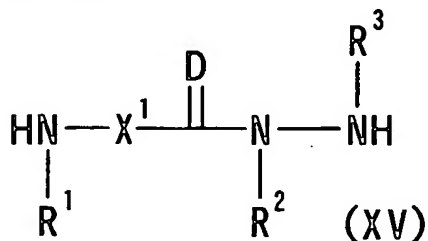
アミノ基の保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

方法K

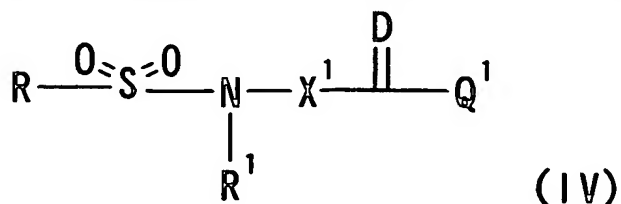
10 式 (XIV)



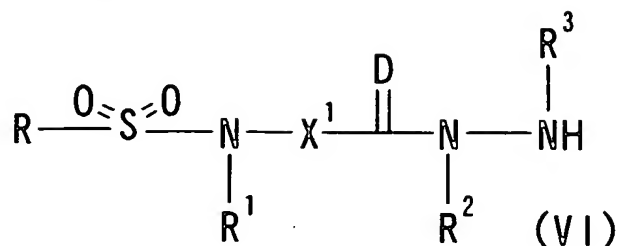
または式 (XV)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XIV) および化合物 (XV) 又はそれらの塩を式 $\text{R}-\text{SO}_2\text{Q}$ 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物でスルホニル化することにより、それぞれ式 (IV)



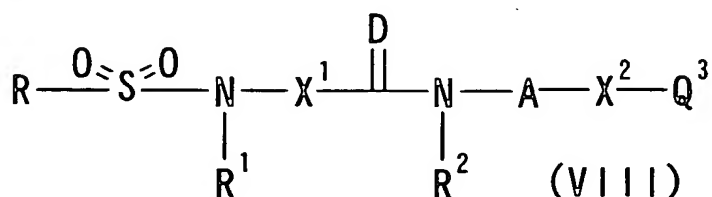
または式 (V I)



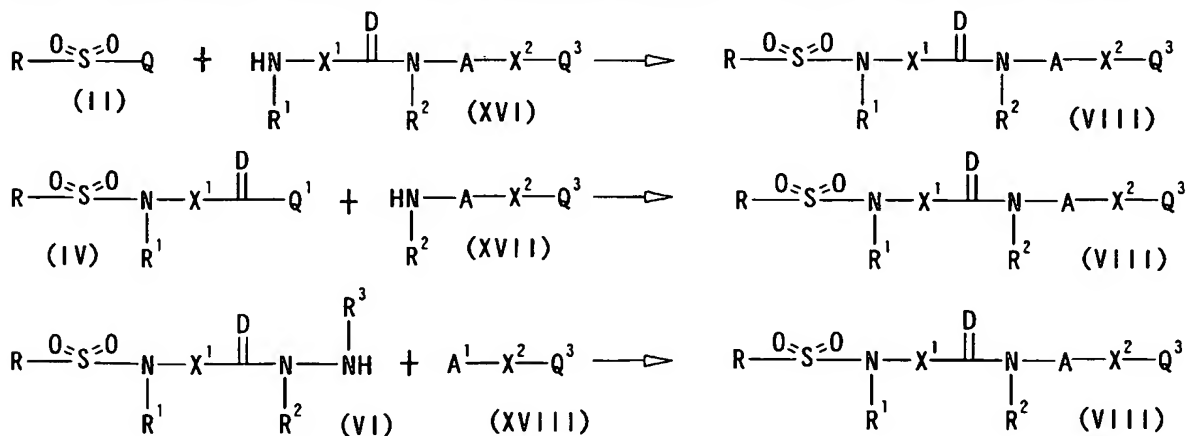
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV) および化合物 (VI) 又はそれらの塩を製造することができる。

5 方法 L

式 (V I I I)

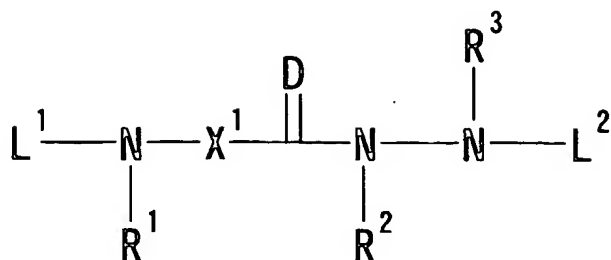


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VIII) 又はその塩は以下に示すように化合物 (I I) と化合物 (X V I)、化合物 (I V) と化合物 (X V I I) および化合物 (V I) と化合物 (X V I I I) を用い、それぞれ方法 A、方法 B および方法 C で示した方法と同様にして製造することができる。

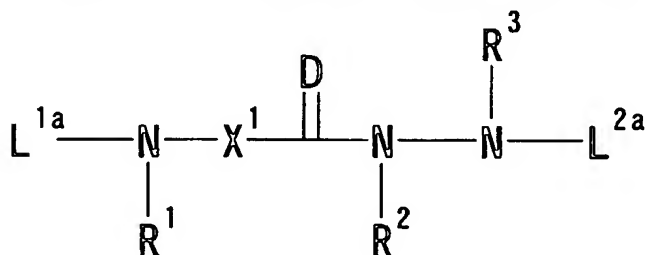


15

また、上述の方法 G において、脱保護工程の前に得られる式

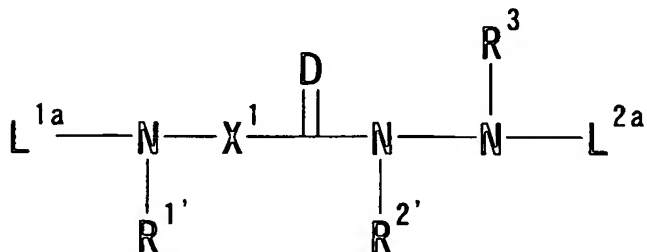


〔式中、 L^1 および L^2 はそれぞれアミノ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩ならびにこれを適宜脱保護工程に付して得られる化合物又はその塩を包含する、式



5

〔式中、 L^{1a} および L^{2a} はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩のなかでも、式



10

〔式中、 L^{1a} 及び L^{2a} はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $\text{R}^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は新規な化合物であり、式(I)で表される化合物またはその塩の合成中間体として

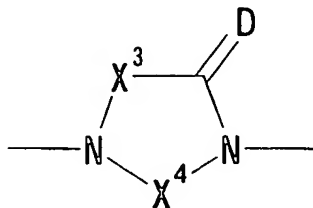
15

有用である。

上記式中、 L^{1a} および L^{2a} で示されるアミノ基の保護基としては、 L^1 で示されるアミノ基の保護基と同様なものが挙げられるが、 R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」の置換基として

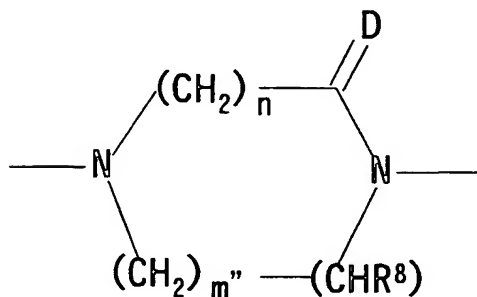
の「スルホン酸由来のアシル基」または「カルボン酸由来のアシル基」等であってもよい。また、 L^{1a} および L^{2a} としては、何れか一方が水素原子でないことが好ましく、なかでも、 L^{1a} がアミノ基の保護基であり、 L^{2a} が水素原子であることが好ましい。

- 5 かかる合成中間体としては、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-C$
 $D-N-$ とともに式



〔式中、 X^3 は置換されていてもよい C_{1-2} アルキレンを、 X^4 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを、 D は酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を

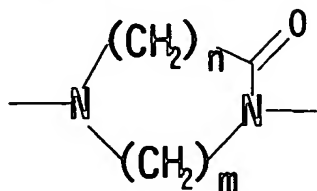
- 10 形成する化合物が好ましく、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CD$
 $-N-$ とともに式



〔式中、 n は1又は2を、 m'' は1又は2を、 R^8 は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基）を、 D は酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する化合物がさらに好ましく、とりわけ、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、

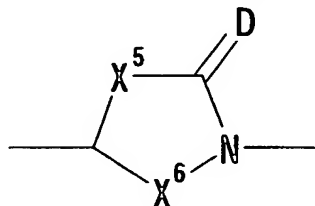
- 15
 20

—N—X¹—CD—N—とともに式



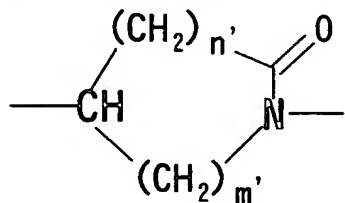
〔式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。〕で表される基を形成する化合物（さらに好ましくは、n=1かつm=2である化合物）が好ましい。

- 5 また、該合成中間体は、X¹の置換基およびR^{2'}が互いに結合して、—X¹—CD—N(R^{2'})—で表される2価の基が式



〔式中、X⁵は結合手または置換されていてもよいメチレンを、X⁶は置換されていてもよいC₂₋₃アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される

- 10 基である化合物であってもよく、X¹の置換基およびR^{2'}が互いに結合して、—X¹—CD—N(R^{2'})—で表される2価の基が式



〔式中、n'は0又は1を、m'は2又は3を示す。〕で表される基である化合物（さらに好ましくは、n'=0かつm'=2である化合物）がより好ましい。

- 15 上述の製造方法AないしLにおいて用いられた原料化合物（I I）、（I I I）、（I V）、（V）、（V I）、（V I I）、（V I I I）、（I X）、（X）、（X I）、（X I I）、（X I V）、（X V）、（X V I）、（X V I I）および（X V I I I）は自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

- 20 前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離

体又はその他の塩に変換することもできる。

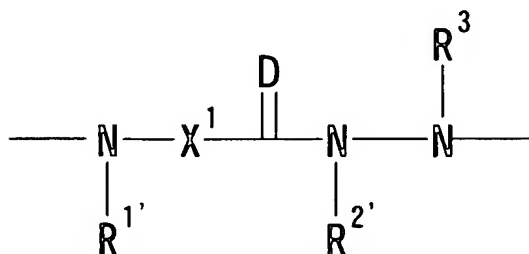
このようにして得られる化合物 (I) は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

- 5 化合物 (I) の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物 (I) に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

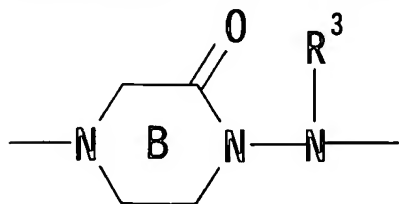
化合物 (I) に立体異性体が存在しうる場合、これら個々の異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体を個別に製造することもできる。

- 10 また、化合物 (I) 又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

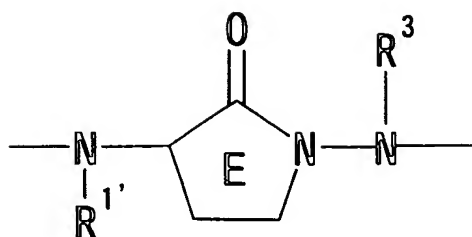
また、式



- 15 [式中、R¹ および R² が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは R¹ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、X¹ の置換基および R² が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される 2 価の基を部分構造として有する化合物又はその塩 (化合物 (I) も含む; 好ましくは、式



- 20 [式中、B 環は置換されていてもよいピペラジノン環を示し、R³ は前記と同意義を示す。] で表される 2 価の基を部分構造として有する化合物又はその塩、式

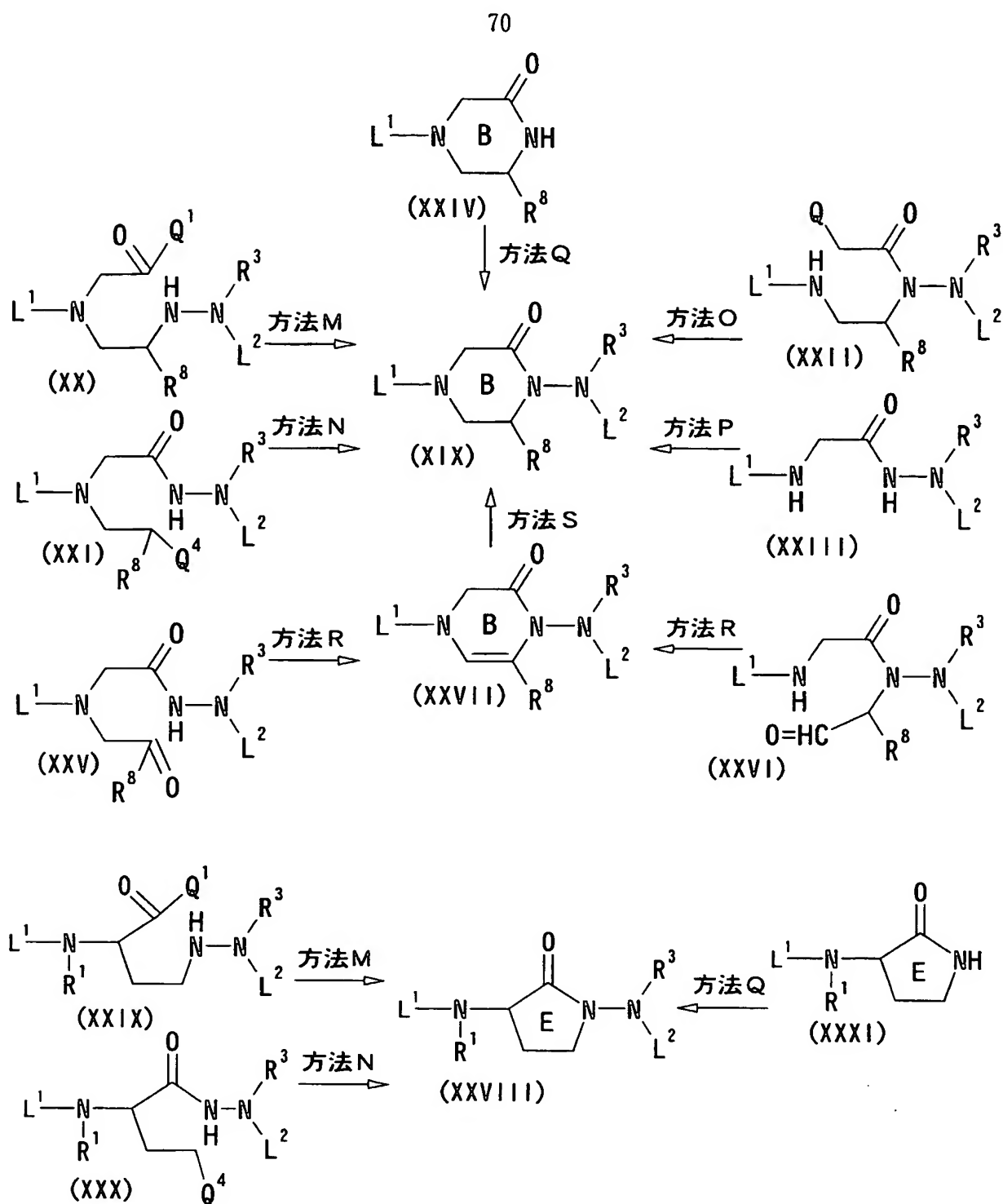


〔式中、E環は置換されていてもよいピロリドン環を示し、R^{1'} およびR³は前記と同意義を示す。〕で表される2価の基を部分構造として有する化合物又はその塩など）は、各種ペプチド（蛋白質も含む）をミミック（mimic：擬態）する作用を有する（特に、各種ペプチドが生理活性を発揮する部位において、該ペプチドをミミックする作用を有する）ので、例えば、酵素阻害剤、受容体調節剤（例、受容体アンタゴニスト、受容体アゴニストなど）、イオンチャネル調節剤（例、イオンチャネルの拮抗薬、イオンチャネルの作動薬など）などとして有用である。すなわち、酵素の触媒部位および／または基質の結合部位などをミミックすることにより、酵素－基質複合体の形成を阻害することが可能であり、また、受容体のリガンドをミミックすることにより、受容体の作動剤または拮抗剤として用いることも可能である。

かかる酵素阻害剤としては、例えば、活性化血液凝固第X因子阻害剤、トロンビン阻害剤、活性化血液凝固第VII因子阻害剤などの活性化血液凝固因子阻害剤、プラスミン阻害剤、カリクレイン阻害剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤、HIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、ファルネシル転位化酵素阻害剤、各種マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、チロシンホスファターゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ類阻害剤、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、各種プロテインキナーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、カテプシン阻害剤、エラスターゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、各種セリンプロテアーゼ阻害剤、インターロイキン-1β変換酵素阻害剤、各種システインプロテアーゼ阻害剤などが挙げられ、また、受容体調節剤としては、糖蛋白（GP）IIb/IIIaなどのフィブリンノーゲン受容体、インテグリン（ビトロネクチン受容体）、トロンビン受容体、オーファン受容体、核内受容体、アドレナリン受容体、ヒスタミン受容体、アンジオテンシンII受容体、エンドセリン受容体、ロイコトリエン受容体、トロンボ

キサン受容体、ケモカイン受容体、オピオイド受容体、アデノシン受容体、サブスタンスPやニューロキニンなどのタキキニン受容体、ブラジキニン受容体、プロスタグランジン受容体、ドーパミン受容体、セロトニン受容体、副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）受容体、LH-RH受容体、ソマトスタチン受容体、グルカゴン受容体、各種G蛋白質共役型受容体、インスリン様成長因子受容体（IGF）、上皮細胞成長因子（EGF）、線維細胞成長因子（FGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、肝細胞成長因子（HGF）、血管内皮細胞成長因子（VEGF）、形質転換成長因子（TGF）、神経成長因子（NGF）、腫瘍壊死因子（TNF）などの各種成長因子受容体、エリスロポエチン（EPO）、トロンプオエチン（TPO）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）等の各種刺激因子受容体、インターロイキン-1、インターロイキン-6、インターロイキン-8などの各種サイトカイン受容体、ホルモン受容体などの受容体のアンタゴニストやアゴニストなどが挙げられ、また、イオンチャネル調節剤としては、カルシウム、カリウム、塩素などのイオンチャネルの拮抗薬や作動薬などが挙げられる。

かかる酵素阻害剤、受容体調節剤（例、受容体アンタゴニスト、受容体アゴニストなど）、イオンチャネル調節剤（例、イオンチャネルの拮抗薬、イオンチャネルの作動薬など）の分子設計でペプチドをミミックする骨格として特に有用な中間体化合物（XIX）および（XXVIII）は、たとえば以下のような①から⑥の方法あるいは⑦から⑨の方法で合成することができる。



5 〔式中、各記号は前記と同意義〕

化合物 (XIX) の製造法

① 方法M：ヒドラジン化合物 (XX) を分子内でアシル化反応を行うことで合成できる。通常反応に関与しない溶媒を用いて行い、カルボン酸との縮合の場合には

縮合剤を用いるのが好ましい。また、塩基や酸触媒のもとで反応を行うこともできる。

② 方法N：酸ヒドラジド化合物（XXI）の閉環反応により合成できる。Q⁴が脱離基の場合、塩基存在下に反応を行うことが好ましい。また、Q⁴は水酸基であってもよく、この場合、光延反応を行うことで合成できる。Q⁴がR⁸と共に共役二重結合を形成する場合、塩基触媒存在下に共役付加反応を行うことで容易に合成できる。

③ 方法O：化合物（XXII）を塩基存在下に閉環反応を行うことにより合成できる。

④ 方法P：アミノ酸ヒドラジド化合物（XXIII）を塩基存在下に1, 2-ジブromo（bromoの代わりにヨードあるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシなどの脱離基を有していてもよい）エタンと反応を行うことにより合成できる。

⑤ 方法Q：ピペラジノン化合物（XXIV）を、例えば水素化ナトリウムなどの塩基存在下に、例えば0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミンなどのアミノ化試薬を用いてアミノ化反応を行うことにより合成できる。

⑥ 方法R：カルボニル化合物（XXV）または（XXVI）あるいはそのアセタール保護体を酸触媒の存在下に閉環することで化合物（XXVII）を合成することができる。つづいて方法Sに従い、化合物（XXVII）を水素添加反応することにより化合物（XIX）を合成することができる。

化合物（XXVIII）の製造法

⑦ 方法M：ヒドラジン化合物（XXIX）を分子内でアシル化反応を行うことで合成できる。通常反応に関与しない溶媒を用いて行い、カルボン酸との縮合の場合には縮合剤を用いるのが好ましい。また、塩基や酸触媒のもとで反応を行うこともできる。

⑧ 方法N：酸ヒドラジド化合物（XXX）の閉環反応により合成できる。Q⁴が脱離基（例えば、ジメチルスルホニウム基、臭素、ヨウ素、各種スルホニルオキシ基など）の場合、塩基存在下に反応を行うことが好ましい。また、Q⁴は水酸基であってもよく、この場合、光延反応を行うことで合成できる。

⑨ 方法Q：ピロリジノン化合物（XXXI）を、例えば水素化ナトリウムなどの塩基存在下に、例えば0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミンなどのアミノ化試薬を用いてアミノ化反応を行うことにより合成できる。

【0039】

本発明の化合物 (I) 又はその塩は、低毒性で安全であり、F X a を阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対して、例えば次のような疾患の予防又は治療に有用であり、中でも心房細動による脳梗塞、深部静脈血栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

脳：

心房細動による脳梗塞、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作（TIA）、混合痴呆、脳血管性／多発梗塞痴呆、

10 心臓：

急性心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、不安定狭心症、狭心症、ステント留置又はP T C A（経皮的冠動脈内血管形成術）施行及びアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞及び狭窄、

末梢：

15 深部静脈血栓症、末梢血管疾患、成人性呼吸促迫症候群、慢性腎疾患（例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、I g A腎症等）、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、

その他：

透析による血小板減少、大手術時の血小板減少、動脈硬化、癌転移、全身性炎症

20 反応症候群（S I R S）又は肺炎及び癌患者で発症する汎種性血管内凝固症候群（D I C）、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護又は機能改善、ショック又はD I Cの進行によって生じる各種臓器不全（例えば肺不全、肝不全、腎不全、心不全等）

本発明の化合物 (I) 又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物 (I) 又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、

点滴剤、坐剤等が挙げられる。

本発明製剤中の化合物 (I) 又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

5 化合物 (I) 又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

10 例えば、化合物 (I) 又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を
15 含有させて製造することができる。

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

20 結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

25 甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメ

チルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ペントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート 80 等が挙げられる。

更に、化合物 (I) 又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、
5 精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘
稠剤等を適量、適量添加することができる。

化合物 (I) 又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用
することができる。その 1 日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投
与経路等によって異なるが、例えば血栓症の患者に経口投与する場合には、成人
10 (体重約 60 kg) 1 日当りの投与量は有効成分 (化合物 (I) 又はその塩) として
約 1 ないし 1000 mg、好ましくは約 3 ないし 300 mg、さら好ましくは約 10
ないし 200 mg であり、これらを 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与すること
ができる。

本発明の化合物 (I) 又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤 (例
15 えば注射剤) の形で投与する。その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投
与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重 1 kg あた
り約 0.01 mg ~ 約 100 mg、好ましくは約 0.01 ~ 約 50 mg、より好
ましくは約 0.01 ~ 約 20 mg を静脈注射により投与するのが好都合である。
注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点
20 滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォoresis 経皮剤な
どが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物 (I)
又はその塩を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによ
って調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助
薬を含む等張液 (例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウ
25 ムなど) などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール (例えばエタノ
ール)、ポリアルコール (例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコー
ル)、非イオン性界面活性剤 (例えばポリソルベート 80、HCO-50) など
と併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助
剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、

緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプル

5 に充填される。

本発明の製剤は、適宜、血栓溶解剤（例えばTPA、ヘパリン、ウロキナーゼ等）、アルツハイマー治療薬（例えばアバン、カラン等）、コレステロール治療薬（例えばシンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬等）、TG低下薬（例えばクロフィブラート等）、AII拮抗薬（例えばプロプレス等）、抗血小板薬（例えばアスピリン等）、Ca拮抗薬（例えばカルスロット、アムロジピン等）等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適量配合して

10 使用することができる。

発明を実施するための最良の形態

15 本発明はさらに下記の参考例、実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC（Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー）による観察下に行なわれた。

20 TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60F254を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60（70ないし230メッシュ）を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンG

25 emini 200型スペクトロメーターで測定し、全 δ 値をppmで示した。IRスペクトルは島津FTZ R-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において（ ）内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における％は溶液100ml中のg数を表わす。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

- s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クワルテット (quartet)
5 dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
brs : ブロード シングレット (broad singlet)
J : カップリング定数 (coupling constant)
10 WSC : 水溶性カルボジイミド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール

15

実施例

参考例 1

4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノン

- 2-ピペラジノン (3.00 g) とアセトニトリル (50 ml) の混合物に二炭酸ジ-tert-
20 ブチル (7.20 g) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、
析出した結晶をエーテルで洗浄し、無色結晶の表題化合物 (4.77 g) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 3.33-3.43 (2H, m), 3.64 (2H, t, J=5.3Hz),
4.09 (2H, s), 6.40-6.70 (1H, br).
IR (KBr): 1696, 1667, 1400, 1341, 1130 cm⁻¹.

25

参考例 2

4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン

- 2-ピペラジノン (10 g)、クロロ炭酸ベンジル (20.5 g)、炭酸ナトリウム (31.8 g)
、酢酸エチル (200 ml)、水 (200 ml) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機層
を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮して得られた結晶をろ取、酢

酸エチルーエーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の表題化合物 (18.5 g) を得た
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.35-3.47 (2H, m), 3.71 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, s),
6.22-6.42 (1H, br), 7.37 (5H, s).

IR (KBr): 1711, 1663, 1412, 1337, 1287 cm^{-1} .

5 参考例 3

4-ベンジルオキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-2-オン

N-ベンジルオキシカルボニルグリシン (10.5 g)、2, 2-ジエトキシエチルアミン
(7.33 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、WSC (10.5 g) を氷冷下に加え室温で
2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと希塩酸を加え、有機層を
10 分液した。飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後濃縮した。残
留物に p-トルエンスルホン酸 (951 mg)、トルエン (150 ml) を加え、30 分間加
熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄
し、乾燥 (MgSO_4) 後濃縮した。得られた結晶をろ取りエーテルで洗浄、乾燥して
無色結晶の表題化合物 (7.37 g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.50-5.68 (1H, m), 6.29-6.48
(1H, m), 7.38 (5H, s), 7.50-8.00 (1H, br).

IR (KBr): 1698, 1649, 1410, 1321, 1107, 957, 760 cm^{-1} .

参考例 4

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-
20 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン

方法 1

tert-ブトキシカルボニルヒドラジン (3.96 g)、N-ベンジルオキシカルボニル-
N-(2, 2-ジエトキシエチル)グリシン (9.76 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液
に WSC (5.75 g) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残
25 渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水
溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をトルエン (200 ml) に
溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物 (285 mg) を加えて 100℃で 90 分攪
拌した。反応液を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) にて

精製して無色油状物の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (1.84 g) を得た。

方法 2.

tert-ブトキシカルボニルヒドラジン (53 g)、プロモアセトアルデヒドジメチル
5 アセタール (63.88 g)、炭酸カリウム (52 g)、ヨウ化カリウム (62.7 g) および D
MF (350 ml) の混合物を 70℃ で 15 時間攪拌した。不溶物をろ去し、濾液に N-
ベンジルオキシカルボニルグリシン (79 g)、HOBt (58 g)、WSC (87 g) を加
えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルお
よび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄
10 し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をトルエン (1200 ml) に溶解させ、p-トルエ
ンスルホン酸水和物 (16.4 g) を 30 分おき 4 回にわけて加えて 100℃ で 10
時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られ
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1
15) にて精製して無色油状物の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカ
ルボニルアミノ)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (19.36 g) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 4.44 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.70 (1H, m),
6.38 (1H, m), 6.66 (1H, brs), 7.37 (5H, s).

IR (KBr): 3281, 1705, 1421, 1400, 1368, 1346, 1248, 1161 cm⁻¹.

参考例 5

20 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-
ピペラジノン

方法 1

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (1.8 g) および 10%パラジウム炭素 (300 mg)
25 のメタノール (40 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ
去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピ
ペラジノンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 3.18 (2H, t, J=5.6Hz), 3.61 (2H, s), 3.63 (2H,
t, J=5.6Hz), 6.78 (1H, brs).

得られた 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンの酢酸エチル (20 ml) および 10%炭酸ナトリウム水溶液 (20 ml) 溶液に、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (1.36 g) を加え室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) にて精製して無色アモルファス状の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (848 mg) を得た。

方法 2

2, 2-ジメトキシエチルアミン (3 g) 及びトリエチルアミン (4.318 g) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液に、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (7.45 g) を少しずつ加え 0℃で 30 分間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて有機層を分離し、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮して、無色油状物の N-(2, 2-ジメトキシエチル)-6-クロロ-2-ナフタレンスルホンアミドを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.09 (2H, t, J=5.6Hz), 3.31 (6H, s), 4.35 (1H, t, J=5.6Hz), 4.76 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80-7.95 (4H, m), 8.41 (1H, s).
N-(2, 2-ジメトキシエチル)-6-クロロ-2-ナフタレンスルホンアミドを DMF (100 ml) に溶解させて油性水素化ナトリウム (1.16 g) を加え、0℃に冷却した後プロモ酢酸エチル (4.843 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下し、その後室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、重曹水、食塩水で洗浄後乾燥、濃縮して無色油状物の N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)グリシンエチルエステルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (3H, t, J=7.0Hz), 3.37 (6H, s), 3.38 (2H, d, J=5.4Hz), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 4.28 (2H, s), 4.50 (1H, t, J=5.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80-7.95 (4H, m), 8.40 (1H, s).

N-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-N-(2, 2-ジメトキシエチル)グリシンエチルエステルにアセトン (100 ml) および 4 規定塩酸 (50 ml) を加え、50℃で 2 時間攪拌した。アセトンを留去後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄後濃縮した。残渣をエタノール (70 ml) に溶解させ、カルバジン酸-tert-ブチル (3.76 g)

を加えて 70℃ で 2 時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して無色結晶の N-[2-(tert-ブトキシカルボニルヒドラゾノ)エチル]-N-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)グリシンエチルエステル(10.89 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 1.48 (9H, s), 3.95-4.15 (6H, m), 7.18 (1H, t, J=5.4Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80-8.00 (5H, m), 8.42 (1H, s).

N-[2-(tert-ブトキシカルボニルヒドラゾノ)エチル]-N-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)グリシンエチルエステル(10.85 g)および酢酸(2.60 g)のメタノール(50 ml)とテトラヒドロフラン(50 ml)懸濁液に、0℃で水素化シアノホウ素ナトリウム(2.11 g)を少しずつ加え、その後室温で 3 日間攪拌させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、重曹水および食塩水で洗浄後濃縮して無色結晶の表題化合物(9.86 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 3.51 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.63 (1H, brs), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.88-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, s).

参考例 6

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (2.93 g) および 10%パラジウム炭素 (600 mg) のメタノール (40 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンを得た。

得られた 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンおよびジイソプロピルエチルアミン (1.31 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、氷冷下 7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (2.36 g) を少しずつ加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をメタノール (50 ml) 溶液に溶解させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (320 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に水および硫酸水素カリ

ウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出し、重曹水、食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (5.126 g) を加え、つづいて 0℃ にて塩化メタンスルホニル (1.938 g) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製して無色固体の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.456 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.90 (2H, d, J=1.2Hz), 6.69 (1H, brs), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 7.00 (1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.14 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30 (1H, d, J=1.2Hz).

参考例 7

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

参考例 5 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに 4-ビニルフェニルスルホニルクロリドを用いて、4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (2.5 g) より無色アモルファス状の表題化合物 (2.12 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.43 (2H, t, J=5.4Hz), 3.71 (2H, t, J=5.4Hz), 3.81 (2H, s), 5.48 (1H, d, J=11.0Hz), 5.91 (1H, d, J=17.6Hz), 6.68 (1H, brs), 6.77 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.57 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz).

参考例 8

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン

1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (150 g)、4-クロロピリジン塩酸塩 (190 g)、トリエチルアミン (320 g) およびエタノール (800 ml) の混合液を封管中 150℃ で 15 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に 6 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後ジクロロメタンで抽出した。乾燥後濃縮して得られた残渣をヘキサンより粉末化させ、ろ取、乾燥して淡黄色固体の 8-(4-ピリジル)-1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (172 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 3.51 (4H, m), 4.00 (4H, s), 6.68 (2H, d, J=6.6Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

- 8-(4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (172 g) のアセトン (700 ml) 溶液に4規定塩酸 (700 ml) を加え、50℃で20分間攪拌した。アセ
5 トンを溜去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後ジクロロメタンで抽出した。乾燥後濃縮して得られた残渣をエーテルより結晶化させ、ろ取、乾燥して淡黄色固体の表題化合物 (119 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.57 (4H, t, J=6.0Hz), 3.75 (4H, t, J=6.0Hz), 6.72 (2H, d, J=6.2Hz), 8.33 (2H, d, J=6.2Hz).

10 参考例 9

1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン

- 4-(ベンジルオキシカルボニル)-2-ピペラジノン (4.685 g) を DMF (170 ml) に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム (800 mg) を加えた。室温で30分間攪拌した後、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン (4.896 g) を加え、50℃
15 で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、無色油状物の表題化合物 1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (4.8 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.56 (2H, t, J=5.4Hz), 3.79 (2H, t, J=5.4Hz), 4.22 (2H, s), 4.46 (2H, brs), 5.15 (2H, s), 7.36 (5H, s).

20 参考例 10

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

- 1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (2.49 g) および 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (1.99 g) のエタノール (40 ml) 溶液
25 をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら15時間還流させた。反応液を濃縮して粗 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニリデン]アミノ}-2-ピペラジノンを油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.26 (2H, m), 2.53 (2H, m), 3.50-3.90 (8H,

m), 4.23 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.37 (5H, s).

得られた 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニリデン]アミノ]-2-ピペラジノンをメタノール (40 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (1.2 g) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (943 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して無色アモルファス状の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (3.7 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.78 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.16 (3H, s), 7.36 (5H, s).

参考例 1 1

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (3.7 g) および 10%パラジウム炭素 (800 mg) のメタノール (150 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンを得た。

得られた 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンの酢酸エチル (30 ml) および 10%炭酸ナトリウム水溶液 (30 ml) 溶液に、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (2.24 g) を加え室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) にて精製して無色アモルファス状の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (3.55 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.86 (1H, m),

2.50-2.75 (4H, m), 2.94 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.86 (2H, s), 4.08 (2H, m), 7.14-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, s).

参考例 1 2

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (21.92 g) および 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (15.51 g) のエタノール (500 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 24 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をメタノール (300 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (18.26 g) を加え、続いて水素化シアノホウ素ナトリウム (7.16 g) を加えて 0℃ で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して淡黄色アモルファス状の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (25.29 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43-1.61 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 3.14-3.40 (3H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 3.96-4.03 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.20-5.40 (1H, br), 6.86 (2H, d, J=7.2Hz), 7.37 (H, s), 8.11 (2H, d, J=7.2Hz).

IR (KBr): 2934, 2317, 1696, 1645, 1601, 1539, 1418 cm⁻¹.

参考例 1 3

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン三塩酸塩

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (25.29 g) および 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (15.5 ml) のメタノール (300 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50% 含水, 5.00 g) を加え、室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後、反応液を濃縮した。残渣をエタノール (300 ml) に溶解し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (31 ml) を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥して無色結晶の 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン三塩酸塩 (20.16 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.32-1.47 (2H, m), 1.0-1.99 (2H, m), 3.22-3.46 (5H, m),

3. 68-3. 75 (4H, m), 4. 09-4. 16 (2H, m), 7. 22 (2H, d, J=7. 4Hz), 7. 38 (2H, brs),
8. 03-8. 21 (2H, m), 10. 25 (2H, brs), 13. 80 (1H, brs).

参考例 1 4

4-ベンジルオキシカルボニル-1-{メチル[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペ 5 リジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル
アミノ]-2-ピペラジノン (9. 00 g), 炭酸カリウム (3. 46 g) およびヨウ化メチ
ル (29. 81 g) の DMF (100 ml) 溶液を 5 0℃で終夜撹拌させた。反応液を減圧濃
縮し、残留物に水 (200 ml) を加えて酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液 (10
1 : 1, 120 ml x 3) で抽出した。抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮
した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物
(8. 55 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 12-1. 30 (2H, m), 1. 45 (9H, s), 1. 60-1. 85 (2H, m),
2. 68-2. 79 (2H, m), 2. 79 (3H, s), 3. 25-3. 60 (3H, m), 3. 67-3. 72 (2H, m),
15 4. 02-4. 12 (2H, m), 4. 12 (2H, s), 5. 16 (2H, s), 7. 36 (5H, s).

IR (KBr): 2930, 1694, 1669, 1427 cm⁻¹.

参考例 1 5

4-ベンジルオキシカルボニル-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミ 20 ノ}-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-{メチル[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペ
リジニル]アミノ}-2-ピペラジノン (8. 49 g) のトリフルオロ酢酸 (20 ml) 溶液を
室温で 1 時間撹拌させた。反応液を減圧濃縮した残留物, 4-クロロピリジン塩酸
塩 (4. 35 g), トリエチルアミン (11. 54 g) およびエタノール (180 ml) の混合液
を封管中 1 5 0℃で 1 8 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素
25 ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽
出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 1 0 %アンモニア水含有メタノール=
2 0 : 1) にて精製して淡黄色アモルファス状の表題化合物 (2. 23 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 30-1. 55 (2H, m), 1. 70-2. 05 (2H, m), 2. 82 (3H, s),

2. 82-2. 96 (2H, m), 3. 25-3. 65 (3H, m), 3. 68-3. 73 (2H, m), 3. 81-3. 87 (2H, m), 4. 14 (2H, s), 5. 16 (2H, s), 6. 65 (2H, d, J=6. 8Hz), 7. 37 (5H, s), 8. 25 (2H, d, J=6. 8Hz).

IR (KBr): 2953, 2878, 1705, 1667, 1597, 1512, 1414 cm^{-1} .

5 参考例 1 6

1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン二塩酸塩

4-ベンジルオキシカルボニル-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン (2. 22 g) および 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (2. 6 ml) のメタノール (50 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (50%含水、0. 44g) を加え、室温で 5
10 時間水素雰囲気下で攪拌した。触媒をろ去後、反応液を濃縮することにより、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (2. 13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 12-1. 50 (2H, br), 1. 88-2. 10 (2H, br), 2. 73 (3H, s), 3. 17-3. 80 (9H, m), 4. 15-4. 21 (2H, m), 7. 21 (2H, d, J=7. 2Hz), 8. 21 (2H, brs), 10. 00-10. 35 (2H, br), 13. 70-13. 90 (1H, br).

15 参考例 1 7

4-(7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (3. 19 g) および 10%パラジウム炭素 (0. 64 g) のメ
20 タノール (50 ml) 溶液を、室温で 15 時間、水素雰囲気下で攪拌した。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1. 93 g) を得た。

得られた 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1. 93 g) および N-エチルジイソプロピルアミン (1. 27 g) のジクロロメタン (60
25 ml) 溶液に、氷冷下 7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (2. 33 g) を少しずつ加え、2 時間攪拌した。反応液を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 5) にて精製し、酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (1. 60 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21-1.39 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70-1.76 (2H, m), 2.70-2.81 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 4.14 (2H, s), 5.00-5.25 (1H, br), 7.65 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.78 (1H, d, J=1.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 8.66 (1H, s).

5 IR (KBr): 2926, 1669, 1653, 1607, 1557, 1472, 1456, 1422 cm⁻¹.

参考例 18

4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

4-(7-ブromo-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.53 g) をメタノール (25 ml) およびテトラヒドロフラン (25 ml) に懸濁させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (148 mg) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、重曹水、食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.98 g) を加え、つづいて0℃にて塩化メタンスルホニル (0.33 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水および食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (1.03 g) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22-1.41 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.72-1.79 (2H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 3.05-3.19 (1H, m), 3.56-3.65 (4H, m), 3.95 (2H, s), 4.00-4.07 (2H, m), 4.87 (2H, s), 5.13 (1H, d, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.09 (1H, d, J=1.8Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.28 (1H, s).

IR (KBr): 2920, 1686, 1655, 1597, 1480, 1420 cm⁻¹.

参考例 19

25 4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン

4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (980 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (2.6 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した

。反応液を濃縮し、残渣に水および1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (616 mg) を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05-1.22 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.88-3.05 (3H, m), 3.25-3.57 (7H, m), 3.84 (2H, s), 4.98 (2H, s), 5.47 (1H, d, J=4.8Hz), 7.19 (1H, d, J=1.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.40 (1H, d, J=8.0Hz), 7.48 (1H, s).

参考例 20

- 10 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アセタミド

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル酢酸 (440 mg)、1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (541 mg)、トリエチルアミン (273 mg) および HOBt (333 mg) の DMF (30 ml) 溶液に WSC (518 mg) を加えて、室温で
15 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して無色アモルファス状の N-(4-ベンジルオキシカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アセタミド (840 mg) を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.73 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.17 (2H, d, J=7.0Hz), 2.71 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.76 (1H, br).

N-(4-ベンジルオキシカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アセタミド (840 mg) および 10%パラジウム炭素 (500 mg) のメタノール (35 ml) 溶液を、室温で 15 時間、水素雰囲気下で攪拌した。触媒をろ去後、反応液を濃縮して無色シロップ状の N-(2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アセタミドを得た。
25 得られた 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-(2-オキソ-1-ピペラジニル)アセタミドの酢酸エチル (40 ml) および 10%炭酸ナトリウム水溶液

(40 ml) 溶液に、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (470 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (420 mg) を得た。

5 .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.36 (1H, s).

10 参考例 2 1

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (10.42 g) のメタノール (40 ml) 懸濁液に、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (20 ml) を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50ml) を加え、析出した結晶を濾取、乾燥させて無色結晶の表題化合物 (9.21 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.42 (2H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.60-2.90 (3H, m), 2.98-3.52 (7H, m), 3.70 (2H, s), 7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.19 ((1H, d, J=8.8 Hz), 8.27-8.31 (2H, m), 8.31-8.65 (3H, m).

参考例 2 2

tert-ブチル 3-メチル-5-オキソ-1-ピペラジンカルボキシレート

2-アミノ-1-プロパノール (5.0 g)、炭酸ナトリウム (21.2 g)、酢酸エチル (50 ml) 及び水 (50 ml) の混合物に Z-クロリド (9.5 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に濃縮した。濃縮して得られた結晶をろ取、酢酸エチル-エーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の (2-ヒドロキシー-1-メチルエチル)カルバミン酸ベンジル (11.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.27–2.47 (1H, m), 3.42–3.73 (2H, m), 3.73–3.95 (1H, m), 4.80–5.03 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.26–7.45 (5H, m).
IR (KBr): 3316, 1688, 1539, 1267, 1046 cm^{-1} .

オキザリルクロリド (3.5 ml) の塩化メチレン溶液 (64 ml) を窒素雰囲気下−78
5 °Cに冷却し、ジメチルスルホキシド (6.4 ml) の塩化メチレン溶液 (32 ml) を1
時間かけて滴下した。次いで、−78°C冷却下で(2-ヒドロキシ-1-メチルエチ
ル)カルバミン酸ベンジル (6.4 g) の塩化メチレン溶液 (64 ml) を1時間かけて
滴下し、−65 ~ −55°Cで1時間攪拌後、再度−78°Cまで冷却し、トリエチルアミ
ン (17 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を
10 加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して(1-メチル-2-オキソエチル) カルバミン
酸ベンジルを黄色油状物として得た。次いで、本品、グリシンエチルエステル塩
酸塩 (4.7 g)、酢酸 (3.6 ml) 及びメタノール (120 ml) の混合物に、水素化シ
アノホウ素ナトリウム (3.8 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下
15 に留去した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を硫酸マ
グネシウムにより乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製して淡黄色油状のエチル
2-[[2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]アセテート
(4.9 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00–1.40 (6H, m), 2.20–2.80 (3H, m), 3.25–3.50 (1H, m),
3.63–3.95 (1H, m), 4.02–4.30 (2H, m), 4.90–5.50 (4H, m), 7.10–7.50 (5H, m).
エチル 2-[[2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]ア
セテート (1.9 g)、炭酸ナトリウム (1.4 g)、酢酸エチル (20 ml) 及び水 (20 ml)
の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.6 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。
25 有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧下に濃縮した。残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) にて精
製して無色油状のエチル 2-[[2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]プロ
ピル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アセテート (2.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.40,

1.46 (total 9H, s for each), 3.05-3.65 (2H, m), 3.70-4.00 (3H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.25-5.45 (1H, m), 7.25-7.45 (5H, m).

エチル 2-[[2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]プロピル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アセテート (2.3 g) および 10%パラジウム炭素 (0.23

- 5 g) のメタノール (46 ml) 溶液を室温で 1 時間水素雰囲気下撹拌させた。触媒をろ去後、ろ液を 50℃にて 1 時間撹拌し、減圧下に濃縮して無色非晶性粉末の表題化合物 (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.47 (9H, s), 2.80-3.15 (1H, m), 3.50-3.75 (1H, m), 3.75-4.10 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 4.24 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 6.25-6.60 (1H, m).

IR (KBr): 2976, 1696, 1682, 1335, 1246, 1175 cm^{-1} .

参考例 23

tert-ブチル 3-メチル-5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1-ピペラジニルカルボキシレート

- 15 tert-ブチル 3-メチル-5-オキソ-1-ピペラジニルカルボキシレート (1.1 g) を DMF (20 ml) に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム (0.25 g) を加えた。50℃で 1 時間撹拌した後、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン (1.3 g) を加え、50℃で 15 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、黄色油状の tert-ブチル 4-アミノ-3-メチル-5-オキソ-1-ピペラジニルカルボキシレートを得た。

- 20 本品および 1-(4-ピリジニル)-4-ピペリドン (0.91 g) のエタノール (23 ml) 溶液を、モレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 15 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をメタノール (20 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (0.61 ml) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (0.65 g) を加えて室温で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-DM1020、富士シリシア化学、酢酸エチル) にて精製して無色結晶性粉末の表題化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.35-1.60 (2H, m),

1. 78-1. 97 (2H, m), 2. 82-3. 03 (2H, m), 3. 10-3. 33 (1H, m), 3. 35-3. 70 (2H, m), 3. 73-4. 03 (4H, m), 4. 15-4. 45 (1H, m), 4. 90 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6. 65 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8. 25 (2H, d, $J = 6.6$ Hz).

参考例 2 4

- 5 1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-1, 3-ピペラジンジカルボキシレート
 N-Z-DL-アスパラギン (30 g) [$Z = \text{ベンジルオキシカルボニル}$]、ジメチルホルムアミド (200 ml) 及び水 (200 ml) の混合物に、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (72.7 g) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、ピリジン (18.3 ml) を加え、さらに 12 時間攪拌した。反応系を減圧下に濃縮し、残渣を 5
 10 規定水酸化ナトリウム水溶液及びジエチルエーテルにより分液した後、水層にテトラヒドロフラン (100 ml) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (28.6 ml) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、反応系内を濃塩酸により pH3 に調整し、酢酸エチルにより分液抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させた後、減圧下に濃縮した。次いで、得られた残渣、炭酸カリウム (23.4 g) 及びジメチルホルムアミド (150 ml)
 15) の混合液にヨードメタン (10.5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応系を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルより結晶化させ、無色結晶性粉末のメチル 2-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]プロパノエート (24 g) を得た。
 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 3.55 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.32-4.48 (1H, m), 4.70-4.95 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.67-5.88 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m).
 IR (KBr): 1715, 1520, 1254, 1167 cm^{-1} .
 メチル 2-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]プロパノエート (4.3 g) のトルエン溶液 (20 ml) にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルより結晶化させ、無色結晶性粉末のメチル 3-アミノ-2-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ]プロパノエートトリフルオロ酢酸塩 (4.4 g) を得た。
 25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.12-3.52 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.40-4.58 (1H, m), 5.13 (2H,

s), 7.23-7.45 (5H, m).

メチル 3-アミノ-2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]プロパノエートトリ
フルオロ酢酸塩 (8.9 g)、トリエチルアミン (30.6 ml) 及びジメチルホルムアミ
ド (89 ml) の混合液にクロロ酢酸エチル (7.8 ml) のジメチルホルムアミド (20
5 ml) 溶液をゆっくりと滴下した。室温で12時間攪拌した後、再度トリエチルアミ
ン (20.4 ml) を加え、クロロ酢酸エチル (5.2 ml) のジメチルホルムアミド (15
ml) 溶液をゆっくりと滴下し、室温でさらに6時間攪拌した。系内に水及び酢酸
エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃
縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=

10 1:4) にて精製して無色油状のメチル 2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミ
ノ]-3-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]プロパノエート (6.6 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 4.6, 12.6 Hz),
3.12 (1H, dd, J = 4.8, 12.6 Hz), 3.37 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.18 (2H, q,
J = 7.4 Hz), 4.35-4.48 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.72-5.87 (1H, m), 7.28-7.42
15 (5H, m).

IR (KBr): 3331, 2953, 1728, 1526, 1209 cm⁻¹.

メチル 2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-3-[(2-エトキシ-2-オキソエ
チル)アミノ]プロパノエート (6.6 g)、炭酸水素ナトリウム (3.3 g)、酢酸エチ
ル (66 ml) および水 (66 ml) の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル (4.9 ml) を滴下
20 し、室温で2時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄)
後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン
:酢酸エチル=3:2) にて精製して無色油状物のメチル 2-[[[(ベンジルオキシ)カ
ルボニル]アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-エトキシ-2-オキソエチル)
アミノ]プロパノエート (8.4 g) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.39, 1.44 (total 9H, s for each),
3.46-4.02 (7H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.14-4.62 (1H, m), 5.02-5.20
(2H, m), 5.74-6.18 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

メチル 2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニ
ル)(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]プロパノエート (8.4 g) および10%

パラジウム炭素 (0.84 g) のメタノール (84 ml) 溶液を室温で1時間水素雰囲気下撹拌させた。触媒をろ去後、ろ液にトリエチルアミン (10.6 ml) を加え、さらに 50℃にて1時間撹拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチルより結晶化させ、無色結晶性粉末の表題化合物 (4.5 g) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.81 (3H, s), 3.55-4.25 (5H, m), 6.62-6.78 (5H, m).

IR (KBr): 1748, 1694, 1424, 1248, 1148 cm^{-1} .

参考例 25

10 1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1,3-ピペラジンジカルボキシレート

1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート (4.5 g) を DMF (90 ml) に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム (0.84 g) を加えた。50℃で1時間撹拌した後、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン (4.5 g) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加え
15 ジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、黄色油状の 1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-アミノ-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレートを得た。

本品及び 1-(4-ピリジニル)-4-ピペリドン (3.1 g) のエタノール (90 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら15時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をメタノール (90 ml) に溶解させ、氷冷
20 下酢酸 (2.1 ml) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (2.2 g) を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1) にて精製して淡黄色非晶性粉末の表題化合物 (3.8 g) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70-1.98 (2H, m), 2.80-3.05 (2H, m), 3.13-4.60 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.03 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.25 (2H, d, $J = 6.6$ Hz).

IR (KBr): 2980, 1748, 1698, 1672, 1597, 1397, 1246, 1136 cm^{-1} .

参考例 26

(3S)-1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン

Boc-L-メチオニン(9.972 g) [Boc:tert-ブトキシカルボニル]とカルバジン酸 tert-ブチル(5.29 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液にWSC (9.202 g)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルおよび水を加えて、有機層を水、重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して無色油状物の2-(Boc-L-メチオニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.90-2.20 (5H, m), 2.64 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.18 (1H, brd, $J=8.8\text{Hz}$), 6.44 (1H, brs), 8.08 (1H, brs).

得られた2-(Boc-L-メチオニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルのアセトン(20 ml)溶液にヨウ化メチル(17 ml, 240 mmol)を加えて室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にエーテルを加えて粉末化し、濾取、エーテル洗浄、乾燥して無色固体の2-(Boc-L-メチオニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルメチルスルホニウムヨージド(19.14 g)を得た。

2-(Boc-L-メチオニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルメチルスルホニウムヨージド(18 g)のDMF (200 ml)溶液に氷冷下油性水素化ナトリウム(3.93 g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に氷水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣にイソプロピルエーテル/ヘキサン(1/1)溶液を加えて粉末化し、濾取、イソプロピルエーテル/ヘキサン(1/1)溶液で洗浄、乾燥して無色固体の表題化合物(5.7 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.00 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.40-3.70 (2H, m), 4.23 (1H, m), 5.13 (1H, brs), 6.65 (1H, brs).

IR (KBr): 3289, 1713, 1699, m 1505, 1368, 1250, 1167 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = +5.1^\circ$ ($c=0.993$, CHCl_3).

参考例 27

(3S)-1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン

参考例 26と同様の方法で、2-(Boc-D-メチオニンより合成した。

$[\alpha]_D^{25} = -5.3^\circ$ ($c=1.006$, CHCl_3).

参考例 28

(3S)-1-アミノ-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-ピロリドン

(3S)-1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン (1.0 g) のメタノール (10 ml) 溶液に、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (30 ml) および
5 トリエチルアミン (1.6 g) を加え、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (830 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をエーテルで洗浄して無色固体の表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.83 (1H, t, J=9.0Hz), 4.08 (2H, s), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80-8.05 (4H, m), 8.46
10 (1H, s).

IR (KBr): 3059 (br), 1703, 1329, 1159, 1136, 1080 cm⁻¹.

参考例 29

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

15 (3S)-1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン (3.15 g) のメタノール (10 ml) 溶液に、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (20 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (30 ml) およびトリエチルアミン (6.06 g) を加え、0℃で二炭酸ジ-tert-ブチル (2.62 g) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメ
20 タンで抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をヘキサンで洗浄して無色固体の (3S)-1-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン (1.89 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.91 (1H, m), 2.60 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.19 (1H, t, J=9.0Hz), 5.08 (1H, brs).

25 IR (KBr): 3300, 1694, 1169 cm⁻¹.

(3S)-1-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン (1.84 g) および 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (1.51 g) のエタノール (30 ml) 溶液を、モレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 15 時間還流させた。反応液を濃縮して (3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-

(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピロリドン(3.57 g)をシロップ状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 2.10 (1H, m), 2.40-2.70 (5H, m), 3.45-3.80 (6H, m), 4.17 (1H, m), 5.08 (1H, br), 6.68 (2H, d, J=6.6Hz), 8.30 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 1690, 1597, 1514 cm⁻¹.

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピロリドン(3.57 g)をメタノール(40 ml)に溶解させ、氷冷下酢酸(2.05 g)を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム(807 mg)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色アモルファス状の表題化合物(2.56 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.51 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.19 (1H, m), 4.55 (1H, br), 5.14 (1H, brs), 6.66 (2H, d, J=6.6Hz), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 1694, 1599, 1514, 1366, 1289, 1250, 1233, 1167 cm⁻¹.

参考例30

1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート

1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート(3.15 g)をDMF(63 ml)に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム(0.59 g)を加えた。50℃で1時間攪拌した後室温まで冷却し、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン(3.13 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、黄色油状の1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-アミノ-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレートを得た。本品および1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリドン(2.3 g)及びエタノール(63 ml)の混合物を、モレキュラーシーブス4Aを充填したソックスレーを用いて脱水させながら15時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣

をメタノール (63 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (1.45 ml) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (1.53 g) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20

5 : 1) にて精製して淡黄色非晶性粉末の表題化合物 (3.4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36-1.66 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.86-2.14 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.10-4.66 (13H, m), 5.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.6, 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.4 Hz).

参考例 3 1

10 4-クロロ-2-クロロメチルピリジン塩酸塩

4-クロロ-2-ヒドロキシメチルピリジン (430 mg)、塩化チオニル (0.43 ml)、DMF (1 滴) のクロロホルム (10 ml) 溶液を2時間加熱還流した。反応液を濃縮して褐色粉末の表題化合物 (0.44 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.95 (2H, s), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 5.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.8Hz), 8.59 (1H, d, J=5.8Hz).

15

参考例 3 2

4-クロロ-2-メトキシメチルピリジン

4-クロロ-2-クロロメチルピリジン塩酸塩 (0.43 g)、ナトリウムメトキシド (1.11 g)、メタノール (15 ml) の混合物を室温で10時間、70℃で7時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水と塩化メチレンを加え、有機層を分液した。飽和重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮して褐色油状物の表題化合物 (0.28 g) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.49 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 7.46-7.47 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=5.6Hz).

参考例 3 3

25 4-クロロ-2-エトキシメチルピリジン

参考例 3 2 と同様の方法で、ナトリウムメトキシドの代わりにナトリウムエトキシド (1.09 g) を用いて、メタノールの代わりにエタノールを用いて褐色油状物の表題化合物 (550 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=6.9Hz), 3.64 (2H, q, J=7.0Hz), 4.62 (2H, s),

7. 20 (1H, dd, $J=1.9, 5.4$ Hz), 7. 49 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8. 44 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

参考例 3 4

4-クロロ-2-ジメチルアミノメチルピリジン

- 参考例 3 2 と同様の方法で、ナトリウムメトキシドの代わりに 50%ジメチルアミン水溶液 (1. 44 g) を用いて褐色油状物の表題化合物 (530 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 30 (6H, s), 3. 58 (2H, s), 7. 19 (1H, dd, $J=2.0, 5.2$ Hz), 7. 46 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8. 45 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

参考例 3 5

4-クロロ-2-アミノメチルピリジン

- 10 参考例 3 2 と同様の方法で、ナトリウムメトキシドの代わりに 25%アンモニア水溶液 (30 ml) を用いて褐色油状物の表題化合物 (1. 22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 79 (2H, br), 3. 96 (1H, s), 3. 98 (1H, s), 7. 16-7. 21 (1H, m), 7. 37 (1H, dd, $J=2.0, 9.8$ Hz), 8. 45 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

参考例 3 6

- 15 4-クロロ-2-アセチルアミノメチルピリジン

4-クロロ-2-アミノメチルピリジン (0. 57 g)、無水酢酸 (1. 5 ml) の THF (10 ml) 溶液を室温で 14 時間、50℃で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび飽和重曹水を加えて分配させ、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) にて精製して黄色固体の表題化合物 (190mg) を得た。

- 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 09 (3H, s), 4. 54 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6. 60 (1H, br), 7. 17-7. 28 (2H, m), 8. 43 (1H, d, $J = 5.6$ Hz).

参考例 3 7

- 25 4-クロロ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ピリジン

1. 5 Mメチルリチウムジエチルエーテル溶液 (6. 0ml) のジエチルエーテル (15 ml) 溶液に 4-クロロピリジン-2-カルボン酸のジエチルエーテル (15 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液とジエチルエーテルで希釈し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した

。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1）にて精製して褐色油状物の表題化合物（459mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (6H, s), 4.56 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 1.9, 5.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 5.6$ Hz).

5 参考例 38

6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル N-オキシド

6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩（5.8 g）、メタクロロ過安息香酸（15.24 g）、ジクロロメタン（200 ml）の混合物を室温で20時間、50℃で6時間攪拌した。亜硫酸ナトリウムを0℃で少量加えた後、炭酸カリウム水溶液を加えて
10 溶液を塩基性にした。ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝5：1から酢酸エチル：メタノール＝20：1）にて精製して褐色油状物の表題化合物（2.29 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.20 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.35
15 (1H, dd, $J = 2.2, 8.0$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 2.2, 7.6$ Hz).

参考例 39

4-クロロ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸エチル

6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル N-オキシド（2.29 g）、4規定塩化水素酢酸エチル溶液（5 ml）、酢酸エチル（15 ml）の混合物を室温で30分攪拌した
20 。反応液を濃縮して得られた残渣とオキシ塩化リン（17.90 g）の混合物を90℃で2時間加熱攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を氷水で希釈後、炭酸カリウム水溶液を加えて溶液を塩基性にした。ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。得られた残渣とトリエチルアミン（5 ml）のエタノール（50 ml）溶液を10時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物に水と酢酸エチルを加えて有
25 機層を分取し、乾燥後濃縮して褐色油状物の表題化合物（1.74 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.65 (3H, s), 4.47 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

参考例 40

4-クロロ-2-ヒドロキシメチル-6-メチルピリジン

4-クロロ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸エチル (0.80 g) のメタノール (30 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.51 g) を室温で少しずつ加え、反応液を2時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られた残渣に、水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、乾燥後濃縮して褐色粉末の表題化合物 (0.60 g) を得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.54 (3H, s), 3.62 (1H, br), 4.70 (2H, s), 7.09 (2H, s).
参考例 4 1

2-(4-クロロ-2-ピリジニル) アセタミド

- 4-クロロ-2-メチルピリジン (1.28 g) のジエチルエーテル (15 ml) 溶液に 2 M リチウムジイソプロピルアミドヘプタン/THF 溶液 (6.0 ml) を -70℃ で滴下し、-70℃ で 30 分撹拌した。そこへ炭酸ジエチル (1.45 ml) を -70℃ で滴下し、反応液を -70℃ で 1 時間撹拌した。反応液を室温まで戻してから重曹水とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、乾燥後濃縮した。得られた残渣と 13% アンモニアメタノール溶液 (5 ml) の混合物を 75℃ で 7 時間加熱撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化して褐色粉末の表題化合物 (0.47 g) を得た。
- 10
15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.73 (2H, s), 5.46 (1H, br), 7.06 (1H, br), 7.23-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.2 Hz).

参考例 4 2

1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン

- 20 参考例 8 と同様の方法で、4-クロロピリジン塩酸塩の代わりに 4-クロロ-2-ヒドロキシメチルピリジン (3.14 g) を用いて褐色粉末の表題化合物 (3.11 g) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.57 (4H, t, J = 6.1 Hz), 3.76 (4H, t, J = 6.3 Hz), 4.68 (2H, s), 6.62-6.67 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.4 Hz).

参考例 4 3

- 25 1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-4-[[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1,3-ピペラジンジカルボキシレート

参考例 2 5 と同様の方法で、1-(4-ピリジニル)-4-ピペリドン の代わりに 1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン (1.51 g) を用いて淡黄色非晶性粉末の表題化合物 (1.23 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.84-1.90 (2H, m), 2.33 (3H, m), 2.89-3.01 (2H, m), 3.23-3.49 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.81-3.93 (3H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 4.44-4.53 (2H, m), 4.63 (2H, m), 5.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.57-6.59 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 6.4, 2.2 Hz).

5 参考例 4 4

1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン

ピペリドン塩酸塩水和物(68.98 g)、4-クロロ-2-ピコリン (47.7 g)、酢酸ナトリウム(36.8 g)および酢酸(500 ml)の混合物を15時間還流した後反応液を濃縮し、得られた残渣を水に溶解し、炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後ジクロロメタンで抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=30:1) にて精製して淡黄色油状の表題化合物(59.1 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 2.56 (4H, t, J=6.2Hz), 3.73 (4H, t, J=6.2Hz), 6.54-6.60 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=5.8Hz).

15 参考例 4 5

メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート

(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)グリシン-tert-ブチルエステル(17.79 g)、4-ブロモクロトン酸メチル(13.426 g)、炭酸カリウム(8.28 g)およびDMF(150 ml)の混合物を50℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をエーテルから結晶化して無色結晶の4-[(tert-ブトキシカルボニルメチル)(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(25.13 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.71 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.14 (2H, dd, J=1.4, 5.4Hz), 5.96 (1H, dt, J=17.8, 1.4Hz), 6.81 (1H, dt, J=17.8, 5.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.80-7.95 (4H, m), 8.39 (1H, s).

4-[(tert-ブトキシカルボニルメチル)(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(22.7 g)のトルエン(30 ml)溶液にトリフルオロ酢酸(30 ml)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエーテルへ

キサンから結晶化して無色結晶の4-[カルボキシメチル(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(19.35 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.71 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.12 (2H, d, J=5.8Hz), 5.94 (1H, d, J=15.8Hz), 6.75 (1H, dt, J=15.8, 5.8Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz),
5 7.75-7.95 (4H, m), 8.40 (1H, s).

4-[カルボキシメチル(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(796 mg)、カルバミン酸-tert-ブチル(265 mg)、HOBt(367 mg)のアセトニトリル(20 ml)溶液にWSC(575 mg)を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた
10 残渣をエーテル-ヘキサンから結晶化して無色結晶の4-[[2-(N'-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-2-オキソエチル](6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(1.05 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.16 (2H, d, J=6.2Hz), 5.91 (1H, d, J=15.8Hz), 6.42 (1H, brs), 6.67 (1H, dt, J=15.8, 6.2Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.77-7.95 (4H, m), 8.12 (1H, brs), 8.41 (1H, s).

4-[[2-(N'-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-2-オキソエチル](6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(500 mg)のTHF(25 ml)溶液にカリウム-tert-ブトキシド(22 mg)を加え、70℃で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥濃縮して無色アモルファス状の表題化合物(500 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 2.79 (1H, dd, J=16.4, 4.8Hz), 2.92 (1H, dd, J=16.4, 8.4Hz), 3.15 (1H, dd, J=12.4, 3.2Hz), 3.49 (1H, d, J=16.6Hz), 3.73 (3H, s), 3.92 (1H, brd, J=12.4Hz), 4.11 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=16.6Hz), 6.57 (1H, brs), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.34 (1H, s).

IR (KBr): 1738, 1682, 1370, 1350, 1242, 1165 cm⁻¹.

参考例 4 6

メチル 1-アミノ-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-2-ピペラジ

ンアセテート

- メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホ
ニル]-6-オキソ-2-ピペラジニアセテート (500 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (10
ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム
5 水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色固体の表題化合物
(373 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80 (1H, dd, J=16.4, 8.4Hz), 2.93 (1H, dd, J=16.4, 6.0Hz),
3.07 (1H, dd, J=12.4, 3.2Hz), 3.47 (1H, d, J=16.2Hz), 3.72 (3H, s), 3.85 (1H,
m), 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=16.2, 1.6Hz), 4.20 (2H, brs), 7.61 (1H,
10 dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.34 (1H,
s).

参考例 4 7

メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-オキソ-4-(4-ビニルベンゼンス
ルホニル)-2-ピペラジニアセテート

- 15 参考例 4 5 と同様の方法により、4-ビニルベンゼンスルホニルグリシン-tert-ブ
チルエステルより無色結晶の表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J=12.8,
3.2Hz), 3.42 (1H, d, J=16.4Hz), 3.74 (3H, s), 3.79 (1H, m), 4.05-4.20 (2H,
m), 5.48 (1H, d, J=11.0Hz), 5.92 (1H, d, J=17.6Hz), 6.60 (1H, brs), 6.77 (1H,
20 dd, J=17.6, 11.0Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.73 (2H, d, J=8.6Hz).

参考例 4 8

メチル 1-アミノ-6-オキソ-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジニアセ
テート

- 参考例 4 6 と同様の方法により、メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-
25 オキソ-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジニアセテート (11.66 g) より
無色シロップ状の表題化合物 (8.89 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.70-3.00 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J=12.8, 3.8Hz), 3.41 (1H,
d, J=16.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.93-4.20 (2H, m), 4.22 (2H, s),
5.48 (1H, d, J=11.0Hz), 5.91 (1H, d, J=17.6Hz), 6.76 (1H, dd, J=17.6, 11.0Hz),

7.57 (2H, d, J=8.4Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4Hz).

実施例 1

6-クロロ-N-メチル-N-(2-{2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジノ}-2-
オキソエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

- 5 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (3.52 g) およびヒドラジン水和物 (1.25 g) のエタノール (50 ml) 溶液を室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をエーテルより結晶化させて無色結晶の [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (3.51 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.50 (2H, t, J=6.2Hz), 2.61 (2H, t, J=6.2Hz), 3.54 (2H, t, J=6.2Hz), 3.62 (2H, t, J=6.2Hz), 4.98 (2H, br), 6.60 (2H, d, J=6.6Hz), 8.26 (2H, d, J=6.6Hz).

- [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.90 g) および 1-(tert-ブトキシカルボニル)サルコシン (1.90 g) のDMF (40 ml) 溶液にWSC (2.30 g) を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=30:1) にて精製して無色結晶の 1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.0 g) を油状物として得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.45-2.80 (4H, m), 2.90-3.00 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 3.90 (2Hx3/5, s), 4.30 (2Hx1/5, s), 4.36 (2Hx1/5, s), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 8.29 (2H, d, J=6.6Hz).

- 得られた 1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.0 g) をメタノール (20 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (665 mg) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (261 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して無色油状物の 1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン (1.0 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.90 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.81 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.55 (1H, brs), 6.65 (2H, d, J=6.6Hz), 7.70 (1H, br), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
5 ル]ヒドラジン (1.0 g) にメタノール (12 ml)、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (6 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色固体の1-メチルアミノアセチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン (1.04 g) を得た。

得られた1-メチルアミノアセチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラ
10 ジン3塩酸塩 (200 mg) のジクロロメタン (15 ml) および10%炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) 溶液に、0℃で6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (150 mg) を加え室温で30分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=20:1) にて精製して無色結晶の表
15 題化合物 (108 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.98 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.83 (2H, m), 4.57 (1H, brs), 6.67 (2H, d, J=6.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.05 (4H, m), 8.26 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, s).

20 実施例2

6-クロロ-N-メチル-N-(2-{1-メチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラ
ジノ}-2-オキソエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例1と同様の方法で、ヒドラジン水和物のかわりにメチルヒドラジンを用いて無色結晶の表題化合物 (204 mg) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.93 (3Hx4/5, s), 3.08 (3Hx4/5, s), 3.21 (1H, m), 3.30 (3Hx1/5, s), 3.50 (3Hx1/5, s), 3.84 (2H, m), 4.02 (2Hx1/5, s), 4.34 (2Hx4/5, s), 6.67 (2H, d, J=6.6Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80-7.96 (4H, m), 8.29 (2H, d, J=6.6Hz), 8.39 (1H, s).

実施例3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン
アミノ]-2-ピペラジノン

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-
ピペラジノン (575 mg) にメタノール (4 ml)、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (4 ml)
5 を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、
ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色固体の 1-アミノ-4-(6-クロロナ
フタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンを得た。得られた 1-アミノ-4-(6-クロロ
ナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンおよび 1-(4-ピリジル)-4-ピペリド
ン (237 mg) のエタノール (30 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填した
10 ソックスレーを用いて脱水させながら 24 時間還流させた。反応液を濃縮し、残
渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタ
ノール=20:1) にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合
物 (265 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.21 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.50-3.70 (6H,
15 m), 3.88 (2H, s), 6.63 (2H, d, J=6.4Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.82
(1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.29 (2H, d, J=6.4Hz), 8.39 (1H, s).
IR (KBr): 1651, 1597, 1346, 1161 cm⁻¹.

実施例 4

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミ
ノ]-2-ピペラジノン

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン
アミノ]-2-ピペラジノン (120 mg) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液に、トリエ
チルシラン (60 mg) を加えて 50℃で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮して残渣に
氷冷した 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥
25 後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10
%アンモニア水含有メタノール=20:1) にて精製し、アセトンより結晶化さ
せて無色結晶の表題化合物 (88 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.15 (1H, m),
3.46 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.86 (2H, s), 5.07 (1H, brs), 6.62

(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.90-8.00 (3H, m), 8.24 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 8.38 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1597, 1348, 1163 cm^{-1} .

実施例 5

5 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
リデンアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 3 と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.45 g) より無色結晶の表題化合物 (700 mg) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.71 (4H, s), 3.97 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.67 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 8.30 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

IR (KBr): 1651, 1599, 1348, 1325, 1155 cm^{-1} .

15 実施例 6

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
ルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 4 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン (500 mg) より無色結

20 晶の表題化合物 (405 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.89 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 6.64 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 8.25 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

25 実施例 7

N-[4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ホルムアミド

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (100 mg) のギ酸 (4 ml) 溶液を 15 時間還流させた

。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン/エーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (91 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.20 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.60-4.10 (9H, m), 4.89 (2Hx1/2, d, J=1.0Hz), 4.91 (2Hx1/2, d, J=1.0Hz), 6.65 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.14 (1Hx1/2, d, J=8.4Hz), 7.15 (1Hx1/2, d, J=8.2Hz), 7.30 (1Hx1/2, s), 7.33 (1Hx1/2, s), 8.05 (1Hx1/2, s), 8.22 (1Hx1/2, s), 8.24-8.34 (2H, m).

IR (KBr): 1698, 1676, 1599, 1151 cm⁻¹.

10 実施例 8

N-[4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アセタミド塩酸塩

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (95 mg) の無水酢酸 (4 ml) 溶液を 80℃で10時間
15 攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して N-[(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アセタミドを得た。得られたフリー体を酢酸エチルに溶解させ、塩酸酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後減圧乾燥して無色固体の表題化合物 (90 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.60-2.20 (7H, m), 3.05-4.05 (8H, m), 4.20-4.50 (3H, m), 5.00 (2H, s), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.21 (2H, d, J=6.6Hz).

実施例 9

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (500 mg) のメタノール (20 ml) に懸濁液、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えて溶解させ、溶液を濃縮した。残渣にエタノールを加え、結晶化させ、濾取し、乾燥して無色固体の表題化合物 (526 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 3.00-3.60 (8H, m), 3.77 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 8.15-8.25 (3H, m), 8.28-8.33 (2H, m), 8.61 (1H, s).

5 実施例 10

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 3 と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン (2.1 g) より無色結晶の表題化合物 (1.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.63 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.43-3.55 (4H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 3.81 (2H, s), 5.49 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.93 (1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=11.0, 17.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

15 実施例 11

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン (200 mg) をメタノール (10 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (110 mg) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (57 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製して無色アモルファス状の表題化合物 (150 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.82 (2H, m), 5.08 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.49 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.92 (1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 6.63 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=11.0, 17.6\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

実施例 1 2

1-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (300 mg) に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して粗結晶の 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン塩酸塩を得た。得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン塩酸塩、トリエチルアミン (1.16 g) のメタノール (15 ml) 溶液にエチルアセトイミダート (712 mg) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩を、ろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (243 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.27 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.00-3.23 (3H, m), 3.43 (4H, s), 3.65 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.91 (2H, m), 4.05 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.90 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25-8.33 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.29 (1H, s).

実施例 1 3

1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 3 と同様の方法で、1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (320 mg) および 1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリドン (173 mg) の 1-ブタノール (30 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 18 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製し、酢酸エチル及びエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (185 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.14-2.20 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 3.50-3.70 (6H, m),

3.76-3.82 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.69 (2H, brs), 5.96 (1H, d, J=5.8Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.91 (1H, d, J=5.8Hz), 7.95 (1H, d, J=1.8Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr): 1660, 1590, 1550, 1490, 1460, 1450 cm^{-1} .

5 実施例 14

1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 4 と同様の方法で、1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (120 mg) より

10 無色結晶の表題化合物 (61 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.17-4.24 (2H, m), 4.62 (2H, brs), 5.06 (1H, d, J=4.8Hz), 5.92 (1H, d, J=6.4Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.86 (1H, d, J=6.4Hz), 7.95 (1H, d, J=1.8Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr): 1655, 1588, 1549, 1495, 1449 cm^{-1}

実施例 15

4-(8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

20 参考例 13 で得られた 1-[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン三塩酸塩 (385 mg) のジクロロメタン (15 ml) および 10%炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) 溶液に、0℃で 8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド (307 mg) を加え室温で 3 時間攪拌した。有機層を分離し、食塩水
25 で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=15:1) にて精製し、エタノール及びエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (298 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.57 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.87-3.00 (4H, m),

3.15-3.35 (1H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.31 (2H, t, J=4.6Hz), 5.17 (1H, d, J=4.8Hz), 6.66 (2H, d, J=6.6Hz), 7.05 (1H, d, J=2.2Hz), 7.07 (1H, dd, J=7.8, 2.2Hz), 7.28 (1H, d, J=7.8Hz), 7.39 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

5 IR (KBr): 3280, 2928, 1653, 1599, 1557, 1543, 1514, 1483, 1410 cm^{-1}

実施例 16

4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに 6-ブロモナフタレン-2-スルホニルクロリド (101 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (83 mg) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31-1.47 (2H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 2.76-2.89 (2H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.87 (2H, s), 5.07 (1H, d, J=4.4Hz), 6.61 (2H, d, J=6.2Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=1.8Hz), 8.25 (2H, d, J=6.2Hz), 8.36 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr): 2928, 1651, 1595, 1539, 1514, 1454, 1422 cm^{-1}

実施例 17

20 4-[2(E)-(4-クロロフェニル)エテンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに 2(E)-(4-クロロフェニル)エテンスルホニルクロリド (223 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (8 mg) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.56 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.13-3.30 (1H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.79-3.86 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.10-5.25 (1H, br), 6.66 (2H, brs), 6.67 (1H, d, J=15.4Hz), 7.41 (2H, d, J=9.4Hz), 7.46 (2H, d, J=9.4Hz), 7.50 (1H, d, J=15.4Hz), 8.25 (2H, brs).

IR (KBr): 2924, 1645, 1541, 1489, 1456, 1422 cm^{-1}

実施例 1 8

4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

- 5 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリドの代わりに 5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド (149 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (158 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34-1.51 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.77-2.90 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.54-3.65 (4H, m), 3.74-3.81 (2H, m),
10 3.98 (2H, s), 5.11 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.62 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

IR (KBr): 2924, 1655, 1649, 1642, 1597, 1545, 1512, 1422 cm^{-1}

実施例 1 9

- 15 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (4.75 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (5.82 g) を得た。

- 20 実施例 2 0

4-(2-アセタミド-4-メチルチアゾール-5-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

- 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに 2-アセタミド-4-メチルチアゾール-5-スルホニルクロリド (105 mg) を用いて無色アモルファス状の表題化合物 (58 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.10-3.35 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.90 (2H, s), 5.20 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.28 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

実施例 2 1

4-(9-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジ
ル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
5 ホニルクロリド の代わりに 9-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド (304 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(312 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.57 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.85-2.99 (2H, m),
3.02 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.18-3.30 (1H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 3.81-3.88 (2H,
m), 3.95 (2H, s), 4.41 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.65 (2H,
10 d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$), 7.42 (1H,
s), 7.45 (1H, dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$), 8.26 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

IR (KBr): 2942, 1651, 1597, 1539, 1510, 1472, 1443, 1418 cm^{-1}

実施例 2 2

4-(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
15 ルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド の代わりに 5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニルクロリド (
201 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(97 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-1.62 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.87-3.02 (2H, m),
20 3.10-3.35 (1H, m), 3.72-3.77 (2H, m), 3.83-3.89 (2H, m), 3.97-4.02 (2H, m),
4.41 (2H, s), 5.19 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, s),
6.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$),
8.26 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

IR (KBr): 1640, 1601, 1514, 1476, 1449, 1416 cm^{-1}

25 実施例 2 3

4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリ
ジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド の代わりに 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリ

ド (294 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (321 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.50 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m),
3.05-3.22 (1H, m), 3.49-3.62 (4H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 3.90 (2H, s), 5.07
(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.63 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.93
5 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.25 (1H, s), 8.25 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).
IR (KBr): 1651, 1597, 1543, 1512, 1478, 1449, 1422 cm^{-1}

実施例 2 4

4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

- 10 実施例 9 と同様の方法で、4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.10 g) より無色固体の表題化合物 (1.26 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 3.07-3.20 (3H, m),
3.39-3.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.96-4.02 (2H, m), 5.83 (2H, brs), 7.14 (2H,
15 d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$),
8.18-8.25 (4H, m), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s), 13.61 (1H, brs).

実施例 2 5

4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

- 20 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに4-クロロベンゼンスルホニルクロリド (91 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (58 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35-1.54 (2H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m),
3.08-3.25 (1H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.79 (2H, s),
25 3.79-3.87 (2H, m), 5.09 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.65 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.57 (2H,
d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$).

IR (KBr): 2920, 1655, 1597, 1540, 1512, 1480, 1425 cm^{-1} .

実施例 2 6

4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-

2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに4-ブromoベンゼンスルホニルクロリド (112 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(74 mg) を得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33-1.53 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.83-2.96 (2H, m), 3.05-3.28 (1H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.79-3.86 (2H, m), 5.09 (1H, d, J=4.4Hz), 6.64 (2H, d, J=5.8Hz), 7.67 (2H, d, J=8.6Hz), 7.74 (2H, d, J=8.6Hz), 8.25 (2H, d, J=5.8Hz).
IR (KBr): 2920, 1660, 1650, 1600, 1575, 1545, 1510, 1425 cm⁻¹.

10 実施例 27

4-(6-クロロ-1H-インデン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに6-クロロ-1H-インデン-2-スルホニルクロリド (249 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(14 mg) を得た。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.55-3.68 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.75-3.84 (2H, m), 4.07 (2H, s), 5.12-5.20 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=6.2Hz), 7.32-7.59 (4H, m), 8.25 (2H, d, J=6.2Hz).
20 IR (KBr): 2932, 1651, 1597, 1545, 1512, 1456, 1420 cm⁻¹.

実施例 28

4-(5-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに5-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホニルクロリド (203 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(107 mg) を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.55 (2H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 2.83-2.96 (2H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 4.16 (2H, s), 5.13 (1H, d, J=4.4Hz), 6.64 (2H, d, J=5.4Hz), 7.43 (1H, d, J

=8.4Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.0Hz), 8.25 (2H, d, J = 5.4Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.0Hz).

IR (KBr): 3100, 2940, 1651, 1599, 1564, 1532, 1514, 1422 cm^{-1} .

実施例 29

5 4-(6-クロロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに6-クロロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-スルホニルクロリド (240 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(176 mg) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.16-3.40 (3H, m), 3.46-3.64 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.96-4.03 (2H, m), 6.83 (2H, d, J = 6.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.26 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.32 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.8Hz).

IR (KBr): 1676, 1645, 1545, 1468, 1422 cm^{-1} .

15 実施例 30

4-[2(E)-(4-ブロモフェニル)エテンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-ブロモフェニル)エテンスルホニルクロリド

20 (150 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(143 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.15 (1H, d, J = 4.6Hz), 6.63 (2H, d, J = 6.6Hz), 6.67 (1H, d, J = 15.4Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.48 (1H, d, J = 15.4Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.25 (2H, d, J = 6.6Hz).

25 実施例 31

4-[2(E)-(4-メトキシフェニル)エテンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-メトキシフェニル)エテンスルホニルクロリド

ド (121 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(146 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.23 (1H, m),
3.54 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.16
(1H, d, J=4.6Hz), 6.52 (1H, d, J=15.4Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 6.94 (2H,
5 d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=15.4Hz), 8.25 (2H, d,
J=6.6Hz).

実施例 3 2

4-[2(E)-(4-メチルフェニル)エテンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ
ニルアミノ] -2-ピペラジノン

10 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-メチルフェニル)エテンスルホニルクロリド
(115 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(146 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.87 (2H, m),
3.21 (1H, m), 3.55 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.16
15 (1H, d, J=4.8Hz), 6.62 (1H, d, J=15.4Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.24 (2H,
d, J=8.4Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (1H, d, J=15.4Hz), 8.25 (2H, d,
J=6.6Hz).

実施例 3 3

20 4-[2(E)-(4-フルオロフェニル)エテンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリ
ジニルアミノ] -2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-フルオロフェニル)エテンスルホニルクロリ
ド (115 mg) を用いて無色固体の表題化合物(144 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.22 (1H, m),
25 3.58 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.830 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.16 (1H, d, J=4.8Hz),
6.55-6.90 (3H, m), 7.14 (2H, t, J=8.4Hz), 7.46-7.60 (3H, m), 8.25 (2H, d,
J=6.6Hz).

実施例 3 4

4-[4-(2-エトキシエトキシ)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリ

ジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに4-(2-エトキシエトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド (250 mg) を用いて無色シロップ状の表題化合物(340 mg) を得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.45 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.88 (2H, s), 3.17 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.70-3.90 (6H, m), 4.19 (2H, m), 5.09 (1H, d, J=5.2Hz), 6.64 (2H, d, J=6.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz).

実施例 35

- 10 4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

(A法) 実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (1.61 g)を用いて無色結晶の表題化合物(1.51 g) を得た。

- 15 (B法) 4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン (471 mg), 4-クロロピリジン塩酸塩 (225 mg), トリエチルアミン (405 mg) およびエタノール (20 ml) の混合液を封管中 150℃で18時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後ジクロロメタンで抽出した。抽出液を水及び食塩水で洗浄し、
20 乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10%アンモニア水含有メタノール = 12 : 1) にて精製し、エタノールとジエチルエーテルの混液から結晶化させて無色結晶の表題化合物 (156 mg) を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38-1.58 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.84-2.97 (2H, m),
25 3.15-3.35 (1H, m), 3.60-3.67 (4H, m), 3.77-3.80 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.16 (1H, d, J=4.8Hz), 6.64 (2H, d, J=6.2Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.10 (1H, d, J=1.8Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.28 (1H, s), 8.26 (2H, brs).

IR (KBr): 2920, 1651, 1597, 1545, 1514, 1480, 1420 cm⁻¹.

実施例 3 6

4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

- 4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (600 mg) のメタノール (20 ml) 懸濁液に、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えて溶解させ、溶液を濃縮した。残渣をエタノールと酢酸エチルの混液から結晶化させ、濾取、乾燥して無色固体の表題化合物 (596 mg) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.25-1.43 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 3.10-3.43 (3H, m), 3.55 (4H, brs), 3.86 (2H, s), 4.20-4.60 (2H, br), 4.99 (2H, s), 7.16-7.28 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=8.0Hz), 7.49 (1H, s), 8.17-8.24 (2H, m), 13.42-13.62 (1H, br).

IR (KBr): 3080, 2946, 1645, 1595, 1549, 1481, 1456, 1416 cm⁻¹.

実施例 3 7

- 15 1-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニルアミノ)-4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン二塩酸塩

4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン (104 mg) 及びトリエチルアミン (334 mg) のメタノール (10 ml) 溶液にエチルアセトイミダート塩酸塩 (272 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。

- 20 反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに懸濁させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩をろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (243 mg) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.15-3.97 (13H, m), 4.98 (2H, s), 7.20-7.27 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.2Hz), 7.49 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.20 (1H, s).

IR (KBr): 3140, 1671, 1627, 1597, 1557, 1481, 1416 cm⁻¹.

実施例 3 8

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ

ニル]アミノ}-2-ピペラジノン

(A法) 参考例 11 で得られた 1-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]アミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.90 g)、ヨウ化メチル (10 ml)、炭酸カリウム (600 mg) および DMF (50 ml) の混合液を 5
5 0℃で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製して無色アモルファス状の 1-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.63 g) を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.60 (1H, m), 1.75 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.30-3.65 (5H, m), 3.73 (2H, m), 3.99 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, s).

1-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナ
15 フタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.63 g) にメタノール (10 ml)、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (15 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、4-クロロピリジン塩酸塩 (950 mg)、トリエチルアミン (3.8 g) およびエタノール (100 ml) を加え、封管中 150℃で 15 時間反応させた。反応液を濃縮して残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで
20 抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10%アンモニア水含有メタノール = 20 : 1) にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (794 mg) を得た。

(B法) 参考例 16 で得られた 1-[[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン二塩酸塩 (1.35 g) のジクロロメタン (50 ml) および 10%炭
25 酸ナトリウム水溶液 (50 ml) 溶液に、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (1.34 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10%アンモニア水含有メタノール = 20 : 1) にて精製し、エーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (1.56 g) を得た。

(C法) 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン(90 mg)に37%ホルムアルデヒド水溶液(2.9 ml)およびギ酸(1.4 ml)に溶解させて15時間還流させた。反応液を冷却後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色結晶の表題化合物(38 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.30-3.90 (9H, m), 6.59 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, s).

実施例39

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン(500 mg)のメタノール(20 ml)懸濁液に、4規定塩酸酢酸エチル溶液(1 ml)を加えて溶解させ、溶液を濃縮した。残渣をエタノール/エーテルより結晶化させ、濾取、乾燥して無色固体の表題化合物(526 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.95-3.60 (7H, m), 3.73 (2H, m), 3.99 (2H, m), 7.09 (2H, d, J=7.8Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.91 (1H, dd, J=1.4, 8.8Hz), 8.15-8.35 (5H, m), 8.61 (1H, s).

実施例40

1-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)メチルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例38(A法)で得られた1-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(106 mg)にメタノール(3 ml)、4規定塩酸酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温で30

分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をメタノール (8 ml) に溶解させ、
トリエチルアミン (400 mg) およびエチルアセトイミダート塩酸塩 (245 mg) を
加え、室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、
1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた
5 残渣を酢酸エチルに懸濁させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩
をろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (87 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20 (2H, m), 1.56 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.21 (3H, s),
2.95-3.70 (10H, m), 3.71 (2H, s), 3.93 (2H, m), 7.74 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$),
7.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.25-8.32 (2H, m), 8.61 (2H,
10 brs), 9.20 (1H, br).

実施例 4 1

4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ ニル]アミノ]-2-ピペラジノン

(A 法) 実施例 3 8 (B 法) と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニル
15 クロリドの代わりに6-ブロモナフタレン-2-スルホニルクロリド (254 mg) を用い
て無色結晶の表題化合物 (210 mg) を得た。

(B 法) 実施例 3 8 (C 法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホ
ニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンの代わりに4-
(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ
20]-2-ピペラジノン (1.4 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (862 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.71 (3H, s),
2.71-2.92 (2H, m), 3.30-3.90 (9H, m), 6.59 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd,
 $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.94
(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.24 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.36 (1H,
25 d, $J=1.8\text{Hz}$).

IR (KBr): 2949, 1667, 1597, 1543, 1512, 1456, 1417 cm^{-1} .

実施例 4 2

4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピ ペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

(A法) 実施例 38 (B法) と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドの代わりに7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (308 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (230 mg) を得た。

(B法) 実施例38 (C法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンの代わりに4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.5 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (890 mg) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.52 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.40-3.70 (5H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 3.87 (2H, d, J=3.0Hz), 4.88 (1H, d, J=1.2Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.11 (1H, d, J=1.4Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.28 (1H, d, J=1.2Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 2955, 1669, 1597, 1510, 1480, 1416 cm⁻¹.

実施例 4 3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

(A法) 実施例 38 (A法) と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.57 g) とヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチル (4.68 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (370 mg) を得た。

(B法) 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (14 g) を酢酸 (160 ml) に溶解させ、反応液を 20℃ に保ちながら水素化ホウ素ナトリウム (11.36 g) を少しずつ加え、その後室温にて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をエタノールから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (12.96 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.42 (2H, m), 1.57-1.70 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.68-2.92 (3H, m), 3.21-3.47 (6H, m), 3.65-3.83 (4H, m), 6.59 (2H, d, J=6.2Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8,

1. 8Hz), 7. 96 (2H, d, J =8. 8Hz), 7. 96 (1H, d, J =8. 8Hz), 8. 25 (2H, d, J=6. 2Hz), 8. 37 (1H, d, J=1. 8Hz).

IR (KBr): 2973, 1669, 1597, 1510, 1456, 1416 cm^{-1} .

実施例 4 4

5 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{n-プロピル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 3 8 (A法) と同様の方法で、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化n-プロピル (1. 70 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (58 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 84 (3H, t, J=7. 4Hz), 1. 21-1. 40 (4H, m), 1. 55-1. 70 (1H, m), 1. 89-1. 96 (1H, m), 2. 64-2. 86 (3H, m), 3. 16-3. 50 (6H, m), 3. 67-3. 90 (4H, m), 6. 59 (2H, d, J=6. 2Hz), 7. 63 (1H, dd, J =8. 8, 2. 2Hz), 7. 81 (1H, dd, J =8. 8, 1. 4Hz), 7. 94-7. 98 (3H, m), 8. 24 (2H, d, J=6. 2Hz), 8. 36 (1H, s).

IR (KBr): 2924, 1667, 1595, 1539, 1507, 1450 cm^{-1} .

実施例 4 5

15 1-{アリル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 3 8 (A法) と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (390 mg) とヨウ化メチルの代わりに臭化アリル (2 ml) を用いて無色結晶の表題化合物 (69 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 33 (2H, m), 1. 60 (1H, m), 1. 90 (1H, m), 2. 75 (2H, s), 3. 10-3. 95 (11H, m), 5. 00-5. 20 (2H, m), 5. 75 (1H, m), 6. 58 (2H, d, J=6. 6Hz), 7. 62 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz), 7. 79 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz), 7. 90-8. 00 (3H, m), 8. 24 (2H, d, J=6. 6Hz), 8. 35 (1H, s).

25 実施例 4 6

4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノンの代わりに4-(6-ブロ

モナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン (862 mg) を用いて無色結晶の表題化合物(920 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.08 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.95-3.55 (7H, m), 3.73 (2H, m), 3.80-4.10 (2H, m), 7.09 (2H, d, J=7.0Hz), 7.80-7.95 (2H, m), 8.13-8.25 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=1.8Hz), 8.60 (1H, s).

実施例 4 7

4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノンの代わりに4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

実施例 4 8

N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アセタミド

参考例 2 0 で得られた2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アセタミド(210 mg) にメタノール (2 ml) 、 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (5 ml) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、4-クロロピリジン塩酸塩 (168 mg)、トリエチルアミン(452 mg)およびエタノール(12 ml)を加え、封管中 1 5 0 °C で 1 5 時間反応させた。反応液を濃縮して残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 1 0 % アンモニア水含有メタノール = 2 0 : 1) にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (354 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.10 (2H, s), 2.87 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.90 (2H, s), 6.57 (2H, d, J=6.4Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.85-7.97 (3H, m), 8.14 (2H, d, J=6.4Hz), 8.35 (1H, s).

実施例 4 9

2-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)-N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アセタミド二塩酸塩

参考例 2 0 で得られた 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アセタミド (210 mg) にメタノール (2 ml)、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (5 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をメタノール (15 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (400 mg) およびエチルアセトイミダート塩酸塩 (271 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに懸濁させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩をろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (8 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.21 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.90-2.10 (3H, m), 2.22 (3H, s), 3.00-4.30 (10H, m), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.10-8.30 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.28 (1H, s).

実施例 5 0

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

tert-ブチル 3-メチル-5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1-ピペラジニルカルボキシレート (1.1 g) のトルエン溶液 (11 ml) にトリフルオロ酢酸 (11 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン (11 ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (11 ml) に溶解させ、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (0.90 g) を加え室温で 3 時間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含有メタノール = 10:1) にて精製し、4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン (1.1 g) を得た。

本品をメタノール (5 ml) に溶解させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (1.3 ml) を加えて、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル/メタノールより結晶化させ、濾取し、乾燥して無色結晶性粉末の表題化合物 (1.1 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ : 1.10-1.38 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.62-1.88 (2H, m), 3.00-3.70 (7H, m), 3.86 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.90-4.12 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.10-8.36 (5H, m), 8.60 (1H, s).

実施例 5 1

10 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩 (0.63 g) を塩化メチレン (20 ml) 及び飽和重曹水 (20 ml) に溶解させ、分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮し、4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノンを得た。本品を 37%ホルムアルデヒド水溶液 (8.0 ml) およびギ酸 (4.1 ml) に溶解させて2時間還流させた。反応液を冷却後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製して無色結晶の表題化合物 (370 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.80-1.30 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.30-1.70 (1H, m), 1.75-2.00 (1H, m), 2.35-4.00 (13H, m), 6.60-6.82 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.11 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24-8.36 (2H, m), 8.60 (1H, s).

25 実施例 5 2

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン (0.34 g) をエタノール (2 ml) に溶解

させ、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (0.24 ml)、酢酸エチル (20 ml) 及びジエチルエーテル (30 ml) を加えた。析出した粉末を濾取し、乾燥して無色非晶性粉末の表題化合物 (0.37 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.15-1.50 (2H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.60-1.90 (1H, m), 1.95-2.25 (1H, m), 2.61, 2.87 (total 3H, s for each), 2.90-4.40 (10H, m), 7.00-7.18 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.00-8.18 (5H, m), 8.48 (1H, s).

【0 1 2 6】

実施例 5 3

10 メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジニカルボキシレート二塩酸塩

1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1,3-ピペラジニカルボキシレート (0.36 g) のトルエン溶液 (3.6 ml) にトリフルオロ酢酸 (3.6 ml) を滴下し、室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン (3.6 ml) および 10%炭酸ナトリウム水溶液 (3.6 ml) に溶解させ、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (0.26 g) を加え室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 10:1) にて精製し、メチル 4-[(6-クロロ-2-
20 ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジニカルボキシレート (0.34 g) を得た。

本品をメタノール (5 ml) に溶解させ、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (0.38 ml) を加えて、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル/メタノールより結晶化させ、濾取し、乾燥して無色結晶性粉末の表題化合物 (0.12 g) を得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ: 1.10-1.40 (2H, m), 1.67-1.90 (2H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.60 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.69 (3H, s), 3.87-4.12 (4H, m), 4.32-4.43 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.10-8.34 (5H, m), 8.60 (1H, s).

実施例 5 4

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-
ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボキシレート塩酸塩

- メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)
(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジニカルボキシレート二塩酸塩 (0.26 g) を
- 5 塩化メチレン (20 ml) 及び飽和重曹水 (20 ml) に溶解させ、分液した。有機層
を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮し、メチル 4-[(6-クロロ-2-
ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ
]-2-ピペラジニカルボキシレートを得た。本品を 37%ホルムアルデヒド水溶液
(3.1 ml) およびギ酸(1.6 ml)に溶解させて2時間還流させた。反応液を冷却後飽
- 10 和重曹水を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。
得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタ
ノール=10:1) にて精製して淡黄色油状のメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)
スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-
2-ピペラジニカルボキシレートを得た。
- 15 本品をメタノール (2 ml) に溶解させ、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (0.15 ml) を
加え、減圧下に濃縮し、乾燥して無色非晶性粉末の表題化合物 (0.15 g) を得た。
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.20-1.50 (2H, m), 1.70-2.12 (2H, m), 2.85-3.70 (5H, m),
2.94 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.90-4.50 (5H, m), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.66
(1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.98-8.18 (5H,
- 20 m), 8.47 (1H, s).

実施例 55

塩化 1-(2-クロロエチル)-4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキ
ソ-1-ピペラジニルアミノ]-1-ピペリジニル]ピリジニウム

- 1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (33.98 g) お
よび 1-(4-ピリジニル)-4-ピペリドン (18.50 g) のエタノール (1 l) /1,2-ジク
25 ロロエタン (300 ml) 溶液を、モレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレー
を用いて脱水させながら3日間還流させた。不溶物をろ過により除去した後、反
応液を濃縮して得られた残渣をメタノール (1 l) に溶解させ、氷冷下酢酸 (33.82
g) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (17.06 g) を加えて室温で1

時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1～ジクロロメタン：メタノール：トリエチルアミン＝40：2：1）および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（テトラヒドロフラン～メタノール）にて精製して無色アモルファス状の表題化合物（30 g）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14-1.20 (2H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 2.39-2.59 (2H, m), 3.17-3.24 (3H, m), 3.43 (4H, m), 3.76 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.50 (2H, m), 5.61 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, d, J=8.8Hz), 7.90 (1H, d, J=9.2Hz), 8.20 (1H, d, J=9.2Hz), 8.22-8.28 (4H, m), 8.62 (1H, s).

実施例 5 6

N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジンカルボン酸 (103 mg)、HOBt (153 mg) のDMF (25 ml) 溶液にWSC (192 mg) を0℃で加えて0℃で1時間攪拌した。反応液に実施例3で得られた1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (170 mg)を加えて室温で2日間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタンおよび重曹水を加えて分配させ、有機層を飽和重曹水で洗浄し、乾燥濃縮して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール＝20：1）にて精製し、酢酸エチル/メタノールから結晶化させて白色粉末の表題化合物 (115 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-1.98 (4H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.84-3.88 (4H, m), 6.62 (2H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.92-7.96 (3H, m), 8.02 (1H, br s), 8.22 (2H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.35 (1H, d, J=1.2Hz).

実施例 5 7

4-(7-ブロモ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例15と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル

ホニルクロリド の代わりに 7-ブロモ-2, 2-ジメチル-2H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (0.51 g)を用いて無色結晶の表題化合物(0.36 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.57 (2H, m), 1.62 (6H, s), 1.86-1.94 (2H, m), 2.87-3.00 (2H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.63 (4H, br s), 3.81-3.89 (2H, m), 3.96 (2H, s), 5.18 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=6.6Hz), 7.05-7.16 (3H, m), 7.38 (1H, s), 8.26 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 2940, 1651, 1595, 1560, 1539, 1514, 1480, 1416 cm⁻¹.

実施例 5 8

4-(7-ブロモ-2, 2-ジメチル-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 3 8 (C 法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンの代わりに 4-(7-ブロモ-2, 2-ジメチル-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (150 mg)を用いて無色結晶の表題化合物 (78 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35-1.60 (2H, m), 1.62 (6H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.83-2.96 (2H, m), 3.40-3.70 (5H, m), 3.80-3.95 (4H, m), 6.65 (2H, d, J=6.6Hz), 7.05-7.16 (3H, m), 7.38 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 2926, 1667, 1597, 1560, 1512, 1480, 1416 cm⁻¹.

実施例 5 9

4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 4 3 と同様の方法で、無色結晶の表題化合物 (226 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 1.28-1.46 (2H, m), 1.60-1.66 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.67-2.96 (3H, m), 3.21-3.46 (6H, m), 3.66-3.91 (4H, m), 6.59 (2H, d, J=6.6Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 2969, 1667, 1595, 1510, 1454, 1416 cm⁻¹.

実施例 6 0

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル
5 [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン (2.89 g) を用いて無色
結晶の表題化合物 (3.04 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.81 (3H, t, J=7.0Hz), 1.05-1.30 (2H, m), 1.64-1.71 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.68-2.84 (1H, m), 2.97-3.15 (3H, m), 3.34-3.41 (6H, m), 3.79 (1H, s), 3.94-4.12 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=7.6Hz), 7.76 (1H, dd,
10 J=8.8, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.19-8.33 (4H, m), 8.63 (1H, s),
13.52 (1 H, br s).

実施例 6 1

エチル {[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]
[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセテート

15 参考例 1 1 で得られた 1-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]アミノ}-
4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (523 mg)、ヨード酢酸エ
チル (2.14 g)、炭酸カリウム (166 mg) および 1-メチル-2-ピロリドン (10 ml)
の混合液をアルゴン雰囲気下、80℃で40時間攪拌した。反応液を濃縮して得
られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシ
20 リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：アセトン=2：1) にて精製し
て無色結晶のエチル {[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル][4-(6-
クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセテート
(479 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 1.19-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s),
25 1.57-1.80 (2H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 3.05-3.30 (1H, br), 3.35-4.15 (12H,
m), 7.61 (1H, dd, J =8.8, 1.8Hz), 7.78 (1H, dd, J =8.8, 1.8Hz), 7.94 (1H,
d, J=1.8Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr): 2980, 2920, 1746, 1688, 1454, 1420 cm⁻¹.

以下、実施例 3 8 (A 法) と同様の方法で、エチル {[1-(tert-ブトキシカルボ

ニル)-4-ピペリジニル][4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセテート (450 mg)より無色結晶の表題化合物 (80 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 1.39-1.49 (2H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.69-2.88 (3H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 3.50-4.13 (12H, m), 6.60 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 2940, 1744, 1653, 1595, 1541, 1348, 1165 cm⁻¹.

実施例 6 2

10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

参考例 2 1 で得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩 (236 mg) に、ペンタフルオロピリジン (169 mg)、トリエチルアミン (202 mg) および DMF (8 ml) を加え、アルゴン雰囲気下 100℃で2時間反応させた。反応液を濃縮して残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (208 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35-1.50 (2H, m), 1.59-2.02 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.00-3.25 (2H, m), 3.35-3.75 (7H, m), 3.77 (2H, s), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr): 2930, 2855, 1667, 1638, 1532, 1476, 1418 cm⁻¹.

実施例 6 3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

25 参考例 2 1 で得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩 (945 mg) に、4-クロロ-2-ピコリン (510 mg)、トリエチルアミン (1.21 g) およびエタノール (20 ml) を加え、封管中 150℃で8時間反応させた。反応液を濃縮して残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラ

ムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール＝15：1）にて精製し、酢酸エチル－エタノールより結晶化させて無色結晶の表題化合物（764 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25-1.45 (2H, m), 1.78-2.05 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.05-3.17 (2H, m), 3.25-3.55 (4H, m), 3.65-4.00 (5H, m), 6.54 (1H, d, J=1.8Hz), 6.66 (1H, dd, J=7.2, 1.8Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.2Hz), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 2894, 1642, 1611, 1541, 1456, 1416 cm⁻¹.

10 実施例 6 4

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン（528 mg）より無色結晶の表題化合物（493 mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.28-1.46 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.06-3.19 (2H, m), 3.30-3.60 (4H, m), 3.64-4.02 (5H, m), 6.56 (1H, s), 6.63-6.68 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.99-8.04 (1H, m), 8.37 (1H, s), 15.40 (1H, br s).

IR (KBr): 3054, 2921, 1642, 1611, 1541, 1456, 1418 cm⁻¹.

実施例 6 5

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-エチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

25 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-ブromo-2-エチルピリジン（186 mg）を用いて無色結晶の表題化合物（135 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23-1.40 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 1.55-1.70 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.70 (2H, q, J=7.6Hz), 2.71 (3H, s), 2.71-2.90 (2H, m), 3.35-3.90 (9H, m), 6.45 (1H, dd, J=5.8, 2.6Hz), 6.49 (1H, d, J=2.6Hz),

7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).
 IR (KBr): 2922, 1667, 1597, 1547, 1495, 1454, 1416 cm^{-1} .

実施例 6 6

5 1-{[1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 2-アミノ-4-クロロピリジン (129 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (78 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.38 (2H, m), 1.55-1.90 (2H, m), 2.65-2.82 (2H, m),
 10 2.70 (3H, s), 3.37-3.78 (9H, m), 4.26 (2H, br s), 5.79 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.12 (1H, dd, $J = 6.2, 2.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.37 (1H, s).

IR (KBr): 2951, 1661, 1603, 1541, 1507, 1495, 1456, 1417 cm^{-1} .

15 実施例 6 7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに (4-クロロ-2-ピリジル) メタノール (287 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (240 mg) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.56-1.78 (1H, m), 1.82-2.00 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.80-2.98 (2H, m), 3.32-3.88 (10H, m), 4.65 (2H, s), 6.54-6.56 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

25 IR (KBr): 2930, 1663, 1601, 1541, 1491, 1456, 1418 cm^{-1} .

実施例 6 8

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル

[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン
(240 mg)より無色結晶の表題化合物 (255 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02-1.20 (2H, m), 1.62-1.85 (2H, m), 2.54 (3H, s),
3.00-3.41 (7H, m), 3.74 (2H, s), 3.90-4.10 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.19 (1H,
5 br s), 7.01-7.08 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.8,
1.8Hz), 8.11 (1H, t, J=6.0Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, d, J=2.0
Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.63 (1H, s), 13.44 (1H, br s).

IR (KBr): 3150, 1680, 1645, 1590, 1545, 1460 cm⁻¹.

実施例 6 9

10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(3-メチル-4-ピリジル)-4-
ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-3-ピコリ
ン塩酸塩 (328 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (98 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36-1.55 (2H, m), 1.69-1.95 (2H, m), 2.20 (3H, s),
15 2.56-2.69 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.15-3.27 (2H, m), 3.38-3.60 (5H, m), 3.77
(2H, s), 6.72 (1H, d, J=5.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.80 (1H, dd,
J=8.8, 1.8Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.25 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=5.6Hz), 8.36
(1H, s).

IR (KBr): 2953, 2922, 1667, 1588, 1493, 1456, 1418 cm⁻¹.

20 実施例 7 0

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2,3-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピ
ペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2,3-ジメ
チルピリジン (283 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (156 mg) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37-1.57 (2H, m), 1.68-1.76 (H, m), 1.87-1.97 (1H, m),
2.13 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.54-2.67 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.06-3.20 (2H,
m), 3.36-3.56 (5H, m), 3.77 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=6.0Hz), 7.61 (1H, dd,
J=8.8, 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.19 (1H,
d, J=6.0Hz), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 2951, 1624, 1580, 1476, 1456, 1418 cm^{-1} .

実施例 7 1

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[[1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 5 実施例 6 3 及び実施例 3 9 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン塩酸塩 (356 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (187 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00-1.21 (2H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.42 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.00-3.40 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.90-4.25 (5H, m), 6.90 (2H, s),
10 7.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.29-8.33 (2H, m), 8.63 (1H, s), 13.32 (1H, br s).

IR (KBr): 3393, 2928, 1636, 1539, 1456, 1418 cm^{-1} .

実施例 7 2

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[[1-(2-エトキシカルボニル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ]-2-ピペラジノン

- 15 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 (208 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (57 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.40 (2H, m), 1.44 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60-1.72 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.75-2.97 (2H, m), 3.32-3.62 (5H, m),
20 3.70-3.92 (4H, m), 4.45 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=6.0, 2.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.94-7.98 (3H, m), 8.35-8.37 (2H, m).

IR (KBr): 2932, 1715, 1667, 1595, 1541, 1495, 1454, 1418 cm^{-1} .

25 実施例 7 3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[[1-(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 (1.08 g) を用い、エタノールの代わりにメタノール

を用いて無色結晶の表題化合物 (325 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.58-1.75 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m),
2.72 (3H, s), 2.80-2.95 (2H, m), 3.39-3.62 (5H, m), 3.65-3.92 (4H, m), 3.98
(3H, s), 6.70 (1H, dd, $J=6.0$, 2.8Hz), 7.51 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd,
5 $J=8.8$, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, $J=8.8$, 1.8Hz), 7.94-7.98 (3H, m), 8.33-8.36
(2H, m).

IR (KBr): 2926, 1725, 1669, 1597, 1543, 1497, 1456, 1420 cm^{-1} .

実施例 7 4

10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-キノリニル)-4-ピペリ ジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

参考例 2 1 で得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペ
リジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩 (236 mg) に 4-クロロキノリン (164 mg)、
4-ジメチルアミノピリジン (244 mg) およびキシレン (15 ml) を加え、15時間
加熱還流させた。反応液を濃縮して残渣に 10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、
15 ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラ
フィー (酢酸エチル:メタノール=15:1) にて精製し、ジイソプロピルエー
テル-イソプロピルアルコールより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (46 mg)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-1.73 (2H, m), 1.70-1.92 (1H, m), 1.96-2.12 (1H, m),
20 2.77 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.33-3.77 (7H, m), 3.79 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$),
6.81 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.49-7.57 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=8.4$, 2.2Hz),
7.70-7.83 (2H, m), 7.91-7.98 (4H, m), 8.27-8.33 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.62
(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

IR (KBr): 2928, 1669, 1580, 1507, 1456, 1418 cm^{-1} .

25 実施例 7 5

1-{[1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナフ タレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、1-{[1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチ
ルアミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (200 mg) より

無色結晶の表題化合物 (224 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (2H, m), 1.54 (1H, m), 1.75 (1H, m), 2.52 (3H, s),
2.80-3.85 (11H, m), 5.95 (1H, s), 6.44 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17 (2H, brs),
7.60 (1H, dd, J = 5.8, 7.2 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.92 (1H, dd,
5 J = 8.8, 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H,
d, J = 1.8 Hz), 8.62 (1H, s), 12.25 (1H, brs).

実施例 7 6

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メチルアミノ-4-ピリジル)-4-
ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

10 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-メチル
アミノピリジン塩酸塩 (223 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (300 mg) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.71 (3H, s),
2.78 (2H, m), 2.87 (3H, d, J = 5.2 Hz), 3.30-3.90 (9H, m), 4.66 (1H, brq,
J = 5.2 Hz), 5.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.07 (1H, dd, J = 6.4, 2.2 Hz), 7.62 (1H, dd,
15 J = 8.8, 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.90-8.00
(3H, m), 8.35 (1H, s).

実施例 7 7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-
4-ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

20 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-ジメチ
ルアミノピリジン塩酸塩 (306 mg) を用いて無色固体の表題化合物 (130 mg) を得
た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.71 (3H, s),
2.80 (2H, m), 3.05 (6H, s), 3.30-3.85 (9H, m), 5.75 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.06
25 (1H, dd, J = 6.2, 2.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.8,
1.8 Hz), 7.88-8.00 (4H, m), 8.35 (1H, s).

実施例 7 8

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミ
ノ]-2-チオキソピペラジン

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (200 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に、五硫化リン (80 mg) を加え、100℃で5時間攪拌させた。反応液の上澄み液を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア含有メタノール=20:1) にて精製し、無色固体の表題化合物 (35 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.36 (2H, s), 6.61 (2H, d, J=6.6Hz), 6.73 (1H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.26 (2H, d, J=6.6Hz), 8.39 (1H, s).

IR (KBr): 1595, 1337, 1163 cm⁻¹.

実施例 7 9

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 4 3 (B法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (200 mg) と酢酸の代わりにトリフルオロ酢酸 (5 ml) を用いて無色結晶の表題化合物 (37 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.30-3.95 (9H, m), 4.04 (1H, d, J=16.4Hz), 6.61 (2H, d, J=6.6Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.27 (2H, d, J=6.6Hz), 8.37 (1H, s).

IR (KBr): 1669, 1597, 1348, 1273, 1161 cm⁻¹.

実施例 8 0

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{(2-メトキシエチル)[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 4 3 (B法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (200 mg) と酢酸の代わりにメトキシ酢酸 (4 ml) を用いて無色結晶の表題化合物 (123 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.25-3.90 (11H, m), 3.91 (1H, d, J=17.0Hz), 6.58

(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.90-8.00 (3H, m), 8.24 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 1663, 1595, 1348, 1165 cm^{-1} .

実施例 8 1

5 (3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピロリドン

(3S)-1-アミノ-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-ピロリドン

(1.84 g) および 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (560 mg) のエタノール (50 ml) 溶液を、モレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 15 時間還流させた。反応液を濃縮して酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (650 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (1H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 3.40-3.80 (6H, m), 3.95 (1H, dd, $J=8.4, 9.4\text{Hz}$), 6.68 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.80-8.00 (4H, m), 8.26 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.46 (1H, s).

15 実施例 8 2

(3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

(3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピロリドン (600 mg) をメタノール (40 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (761 mg) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (300 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製し、酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (576 mg) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.37-3.50 (2H, m), 3.70-3.85 (3H, m), 4.41 (1H, br), 6.62 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.90-7.96 (4H, m), 8.24 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.46 (1H, s).

IR (KBr): 1696, 1601, 1514, 1327, 1157 cm^{-1} .

実施例 8 3

(3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピロリドン

- (3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(400 mg)に37%ホルムアルデヒド水溶液(11 ml)およびギ酸(5 ml)に溶解させて3時間還流させた。反応液を冷却後炭酸ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製し、ジクロロメタンより結晶化させて無色結晶の表題化合物(180 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.86 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=7.8, 10.4Hz), 3.80 (2H, m), 6.61 (2H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (4H, m), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz), 8.46 (1H, s).

- IR (KBr): 1703, 1599, 1514, 1325, 1159 cm⁻¹.

実施例 8 4

(3S)-3-[6-クロロナフタレン-2-スルホニル)メチルアミノ]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

- (3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(150 mg)のDMF(11 ml)溶液にジメチルホルムアルデヒドジメチルアセタール(5 ml)を加えて100℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色固体の表題化合物(100 mg)を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.09 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.50 (1H, t, J=5.2Hz), 4.90 (1H, t, J=9.0Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.85-8.00 (4H, m), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz), 8.51 (1H, s).

実施例 8 5

(3R)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ

リジニルアミノ]-2-ピロリドン

実施例 8 2 と同様に、(3S)体の代わりに(3R)体を用いて無色結晶の表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.58 (1H, m),
5 2.89 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.37-3.50 (2H, m), 3.70-3.85 (3H, m), 4.41 (1H, br), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.90-7.96 (4H, m), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz), 8.46 (1H, s).

IR (KBr): 1682, 1599, 1514, 1329, 1159 cm⁻¹.

実施例 8 6

10 (3S)-3-(7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)のメタノール(10 ml)溶液に、4 規定塩酸酢酸エチル溶液(10 ml)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた
15 残渣にジクロロメタン(20 ml)およびトリエチルアミン(700 mg)を加え、0℃で7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリド(150 mg)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色アモルファス状の表題化合物(123 mg)
20 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.52 (1H, m),
2.89 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 3.94 (3H, s), 4.40 (1H, br), 6.60 (2H, d, J=6.6Hz), 7.24 (1H, d, J=2.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.80 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89
25 (1H, d, J=8.4Hz), 8.22 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 1696, 1599, 1510, 1325, 1256, 1217, 1159, 1127 cm⁻¹.

実施例 8 7

1-[1-(4-ピリジル)-4-ペリジニルアミノ]-(3S)-3-(4-ビニルベンゼンスルホニルアミノ)-2-ピロリドン

実施例 8 6 と同様に、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)と 4-ビニルベンゼンスルホンクロリド(105 mg)を用いて無色アモルファス状の表題化合物(179 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.54 (1H, m),
5 2.91 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.44 (1H, br), 5.45 (1H, d, J=11.0Hz), 5.89 (1H, d, J=17.6Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 6.76 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 1703, 1599, 1514, 1329, 1159 cm⁻¹.

10 実施例 8 8

(3S)-3-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

実施例 8 6 と同様に、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)と 7-ブロモ-2H-ベンゾピラン
15 -3-スルホンクロリド(161 mg)を用いて無色アモルファス状の表題化合物(87 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.57 (1H, m),
2.94 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 4.35 (1H, br), 5.06 (2H, t, J=1.5Hz), 6.65 (2H, d, J=6.6Hz),
20 6.98-7.15 (3H, m), 7.28 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 1701, 1597, 1481, 1323, 1155, 1065 cm⁻¹.

実施例 8 9

(3S)-3-(7-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

25 実施例 8 6 と同様に、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)と 7-クロロナフタレン-2-スルホンクロリド(170 mg)を用いて無色結晶の表題化合物(88 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.58 (1H, m),
2.92 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.40 (1H,

br), 6.63 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 7.83-8.02 (4H, m), 8.24 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.39 (1H, s).

IR (KBr): 1701, 1597, 1540, 1319, 1157 cm^{-1} .

実施例 9 0

5 (3S)-3-(4-クロロスチレン- β (E)-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

実施例 8 6 と同様に、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン (220 mg) と 4-クロロスチレン- β (E)-スルホニルクロリド (150 mg) を用いて無色アモルファス状の表題化合物 (161 mg)

10 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.98 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.02 (1H, dd, $J=8.4, 9.8\text{Hz}$), 4.47 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.63 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 8.24 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

15

IR (KBr): 1699, 1597, 1512, 1491, 1148 cm^{-1} .

実施例 9 1

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

20 実施例 6 3 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩の代わりに 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン二塩酸塩 (495 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (320 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.38 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.64-2.78 (2H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.48-3.53 (2H, m), 3.63-3.69 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.97 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.34-6.40 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

25

IR (KBr): 2930, 1655, 1599, 1540, 1495, 1453, 1425 cm^{-1} .

実施例 9 2

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (250 mg) より無色結晶の表題化合物 (277 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.05-3.20 (3H, m), 3.44 (4H, s), 3.77 (2H, s), 3.94-4.01 (2H, m), 5.18 (2H, brs), 6.99-7.03 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=8.8, 1.4\text{Hz}$), 8.06-8.13 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.28-8.32 (2H, m), 8.61 (1H, s), 13.50 (1H, brs).

IR (KBr): 3400, 2930, 1694, 1642, 1541, 1495, 1430 cm^{-1} .

実施例 9 3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(3-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 3 と同様の方法で、1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (510 mg) および 1-(3-ピリジル)-4-ピペリドン (260 mg) のトルエン (20 ml) 溶液を 7 時間還流させた。反応液を室温まで冷却して生じた結晶をろ取して、無色結晶の表題化合物 (480 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.30 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.48-3.57 (4H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 3.87 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=1.9, 8.8\text{Hz}$), 7.93-7.98 (3H, m), 8.11 (1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 8.30 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$).

IR (KBr): 1661, 1346, 1163 cm^{-1} .

実施例 9 4

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(3-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 1 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(3-ピ

リジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (420 mg) を水素化シアノ
ホウ素ナトリウム (53 mg) で還元して無色結晶の表題化合物 (330 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41-1.60 (2H, m), 1.73-1.98 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m),
2.99-3.15 (1H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 3.88 (2H, s), 5.12
5 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.13-7.15 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.81
(1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.07 (1H, t, J = 2.9 Hz), 8.27
(1H, t, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.6 Hz).

IR (KBr): 1651, 1346, 1163, 729, 698 cm⁻¹.

実施例 9 5

10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(3-ピリジル)-4-ピペリジ ニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 3 8 の C 法および実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-
スルホニル)-1-[1-(3-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (280
mg) より無色結晶の表題化合物 (220 mg) を得た。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05-1.24 (2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.73-1.80 (1H, m),
2.54 (3H, s), 2.68-2.92 (2H, m), 3.17-3.88 (9H, m), 7.73-7.80 (2H, m),
7.89-7.94 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26-8.36
(3H, m), 8.62 (1H, m).

IR (KBr): 1690, 1557, 1343, 1155 cm⁻¹.

20 実施例 9 6

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メトキシメチル-4-ピリジル)- 4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-メトキ
シメチルピリジン (0.27 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (230 mg) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.71 (3H, s),
2.81 (2H, m), 3.38-3.90 (9H, m), 3.47 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.50 (1H, dd,
J=6.1, 2.3Hz), 6.76 (1H, d, J =3.0Hz), 7.63 (1H, dd, J =9.0, 2.0Hz), 7.81
(1H, dd, J =6.6, 2.0Hz), 7.94-7.98 (3H, m), 8.20 (1H, d, J=5.8Hz), 8.36 (1H, m).

IR (KBr): 1667, 1599, 1449, 1348, 1163, 1105, 731, 696, 584 cm⁻¹.

実施例 9 7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メトキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メ
5 トキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン
(200 mg) より無色結晶の表題化合物 (175 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10-1.15 (2H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 2.53 (3H, s),
3.09-3.50 (7H, m), 3.72 (2H, br), 3.98-4.04 (5H, m), 4.52 (2H, s), 7.05 (1H,
d, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J
10 = 2.0, 8.8 Hz), 8.19-8.23 (4H, m), 8.62 (1H, s).

IR (KBr): 1644, 1541, 1456, 1346, 1319, 1161, 1136, 1105, 1078, 696, 667,
584 cm⁻¹.

実施例 9 8

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-エトキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン
15

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-エトキシ
メチルピリジン (0.55 g) を用いて褐色アモルファス状物の表題化合物 (505
mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.38 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.85-1.91
20 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.38-3.87 (9H, m), 3.62 (2H, q, J = 7.0 Hz),
4.51 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 6.0, 2.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.61 (1H,
dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8 Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.19
(1H, d, J = 6.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.2 Hz).

IR (KBr): 1669, 1599, 1456, 1348, 1163, 696 cm⁻¹.

25 実施例 9 9

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ジメチルアミノメチル-4-ピリ
ジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-ジメチ
ルアミノメチルピリジン (530 mg) を用いて褐色アモルファス状物の表題化合物

(640 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.39 (2H, m), 1.61 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.71 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.38-3.86 (13H, m), 6.48 (1H, dd, $J=6.1$, 2.7Hz), 6.76 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.8$ and 2.2Hz), 7.81 (1H, dd, $J=1.7$ and 8.7Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.19 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

IR (KBr): 1667, 1597, 1456, 1348, 1163, 1003, 733, 696 cm^{-1} .

実施例 100

1-[[1-(2-アセチルアミノメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 63 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 2-アセチルアミノメチル-4-クロロピリジン (185 mg) を用いて褐色粉末の表題化合物 (230 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (2H, m), 1.63 (1H, br), 1.86 (1H, br), 2.05 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.80 (2H, br), 3.38-3.77 (9H, m), 4.40 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 6.50-6.55 (2H, m), 6.74 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J=1.8$, 8.8 Hz), 7.81 (1H, dd, $J=1.8$, 9.2 Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.16 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.37 (1H, m).

IR (KBr): 1665, 1599, 1348, 1163, 698, 667, 586 cm^{-1} .

実施例 101

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[[1-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ピリジル]-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 63 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ピリジン (257 mg) を用いて褐色アモルファス状物の表題化合物 (220 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.96 (4H, m), 1.50 (6H, s), 2.72 (3H, s), 2.77-2.89 (2H, m), 3.37-3.84 (9H, m), 5.18 (1H, br), 6.51 (1H, dd, $J=2.4$ and 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.0$, 8.8 Hz), 7.80 (1H, dd, $J=1.6$, 8.6 Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.16 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=1.6$ Hz)

IR (KBr): 1667, 1599, 1493, 1456, 1348, 1319, 1163, 1136, 1078, 993, 964,

729, 696, 667, 584 cm^{-1} .

実施例 102

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[[1-(2-ヒドロキシメチル-6-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル](メチル)アミノ]-2-ピペラジノン

- 5 実施例 63 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-ヒドロキシメチル-6-メチルピリジン(236 mg)を用いて褐色粉末の表題化合物 (240 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.33 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.71-2.87 (2H, m), 3.37-3.85 (10H, m), 4.59 (2H, s), 6.39
10 (2H, s), 7.63 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 1667, 1601, 1456, 1348, 1163, 1078, 731, 698 cm^{-1} .

実施例 103

1-[[1-(2-カルバモイルメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル](メチル)アミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 15 実施例 63 及び実施例 39 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 2-(4-クロロ-2-ピリジニル) アセタミド(188 mg)を用いて褐色粉末の表題化合物 (105 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.55 (3H, s),
20 3.11-4.05 (13H, m), 7.02 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.74-7.79 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.12-8.33 (4H, m), 8.62 (1H, s).
IR (KBr): 1645, 1541, 1346, 1161, 698, 584 cm^{-1} .

実施例 104

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボキシレート二塩酸塩

- 25 実施例 53 と同様の方法で、1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1,3-ピペラジニルカルボキシレートの代わりに 1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-[[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-

ピペリジニル]アミノ]-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート (0.15 g) を用いて、無色結晶性粉末の表題化合物 (0.13 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17-1.23 (2H, m), 1.78 (2H, m), 3.11-3.33 (4H, m), 3.55-3.64 (3H, m), 3.69 (3H, s), 3.93-4.00 (4H, m), 4.37 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.04-7.07 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.07 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.61 (1H, s).

IR (KBr): 1748, 1669, 1645, 1539, 1348, 1240, 1163, 1130, 1078 cm⁻¹.

実施例 105

10 メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル] (メチル)アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボキシレート塩酸塩

実施例 54 と同様の方法で、メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジニカルボキシレート二塩酸塩の代わりにメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボキシレート (0.19 g) を用いて無色非晶性粉末の表題化合物 (0.12 g) を得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14-1.30 (2H, m), 1.77-1.99 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.97-3.24 (4H, m), 3.44-3.60 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.89-4.17 (4H, m), 4.30 (1H, s), 4.57 (2H, s), 7.02-7.06 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 8.08 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.60 (1H, s).

25 IR (KBr): 1748, 1669, 1645, 1539, 1454, 1404, 1348, 1331, 1240, 1217, 1184, 1161, 1080, 964, 748, 592 cm⁻¹.

実施例 106

(+)-メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボキシレート塩酸塩

実施例 54 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-

(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移動相: ヘキサン/エタノール = 2 / 8、流速: 70 ml/min、保持時間: 19.42分) し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸エチルを加え、濃縮、乾燥させて(+)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (> 99.9% ee) を得た。

実施例 107

(-) -メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

実施例 54 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移動相: ヘキサン/エタノール = 2 / 8、流速: 70 ml/min、保持時間: 25.90分) し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸エチルを加え、濃縮、乾燥させて(-)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (99.4% ee) を得た。

実施例 108

(+) -メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩

実施例 53 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移動相: ヘキサン/エタノール = 1 / 9、流速: 100 ml/min、保持時間: 27.95分) し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸エチルを加え、濃縮、乾燥させて(+)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (> 99.9% ee) を得た。

実施例 109

(-) -メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩

実施例 5 3 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-
[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二
塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移
動相: ヘキサン/エタノール = 1 / 9、流速: 100 ml/min、保持時間: 69.39分)

- 5 し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸
エチルを加え、濃縮、乾燥させて(-)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (>
99.9% ee) を得た。

実施例 1 1 0

- 10 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリ
ジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸

- 実施例 5 4 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-
(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレ
ート塩酸塩(0.3 g)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml) 及びメタノール (6.0
ml) の混合物を 40℃にて 30 分間攪拌した。反応液を冷却後、系内を 1 規定塩酸に
15 より pH5 とし、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1%1 規定塩酸
含有 30%アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.28 g)
を得た。

- ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.18-1.50 (2H, m), 1.68-1.88 (1H, m), 1.90-2.12 (1H, m),
2.57 and 2.95 (total 3H, s for each), 2.86-3.36 (3H, m), 3.40-3.64 (2H, m),
20 3.96-4.30 (5H, m), 7.06 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz),
7.85 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.98-8.18 (5H, m), 8.48 (1H, s).

実施例 1 1 1

- 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-(ヒドロキシメチル)-1-[メチル[1-(4-
ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 塩酸塩

- 25 実施例 5 4 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-
(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレ
ート塩酸塩(0.3 g)のメタノール溶液 (20 ml) に、0℃攪拌下、水素化ホウ素リチ
ウム (1.14 g) を 3 回に分けて加えた。反応終了後、系内を 10%塩酸/メタノー
ル溶液にて pH4 に調整し、減圧下に濃縮した。残渣を塩化メチレン及び飽和重曹

水にて分液し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム（水 → 1%1 規定塩酸含有 30%アセトニトリル水溶液）にて精製し、無色粉末の表題化合物（0.12 g）を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.50 (2H, m), 1.66-1.86 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m),
 5 2.63 and 2.86 (total 3H, s for each), 2.94-3.26 (3H, m), 3.28-4.36 (9H, m),
 7.00-7.18 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 2.0,
 8.8 Hz), 7.98-8.20 (5H, m), 8.49 (1H, s).

実施例 1 1 2

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリ
 10 ジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキサミド 塩酸塩

実施例 5 4 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレ
 ート塩酸塩(0.3 g)及び13%アンモニア/メタノール溶液(3.5 ml)を封管中 90℃に
 15 カラム（水 → 1%1 規定塩酸含有 30%アセトニトリル水溶液）にて精製し、無
 色粉末の表題化合物（0.11 g）を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.18-1.54 (2H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 1.92-2.12 (1H, m),
 2.54 and 2.88 (total 3H, s for each), 2.98-3.26 (2H, m), 3.36-4.34 (8H, m),
 7.08 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J
 20 = 1.8, 8.8 Hz), 7.98-8.18 (5H, m), 8.48 (1H, s).

実施例 1 1 3

6-(アミノメチル)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリ
 ジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 2 塩酸塩

トリフェニルホスフィン（0.49 g）、フタルイミド（0.29 g）及び塩化メチレン
 25 （15 ml）の混合物に、0℃攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル（0.29 ml）を加え、
 10 分間攪拌した。本溶液に、0℃攪拌下、実施例 1 1 1 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナ
 フチル)スルホニル]-6-(ヒドロキシメチル)-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピ
 ペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 塩酸塩(0.27 g) の塩化メチレン溶液（10 ml
 ）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にて洗浄、乾燥させ、

減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール＝10：1）にて精製し、淡黄色粉末の2-[(4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル)メチル]-1H-イソインドール-

5 1,3(2H)-ジオン (0.28 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-2.10 (4H, m), 2.60-3.00 (5H, m), 3.10-4.40 (10H, m), 6.59 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.70-8.02 (8H, m), 8.23 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.34 (1H, s).

10 ついで、本品、ヒドラジーン水和物 (0.072 ml) 及びエタノール (8.4 ml) の混合物を3時間加熱還流させた。反応液を冷却後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール＝10：1）にて精製し、4規定塩酸/酢酸エチルにより塩酸塩とすることにより、淡黄色粉末の表題化合物 (0.17 g) を得た。

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.70-1.95 (1H, m), 2.00-2.30 (1H, m), 2.70 and 2.93 (total 3H, s for each), 2.80-4.40 (12H, m), 7.04-7.22 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.00-8.24 (5H, m), 8.53 (1H, s).

実施例 114

20 N-[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]メチル]アセタミド 塩酸塩

実施例 113 で得た 6-(アミノメチル)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 2 塩酸塩 (0.14 g)、トリエチルアミン (0.16 ml) 及び塩化メチレン (3 ml) の混合物に室温攪拌下、無水酢酸 (0.043 ml) を加え、24 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を CHP-20 カラム（水 → 1%1 規定塩酸含有 30%アセトニトリル水溶液）にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.12 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.58 (2H, m), 1.58-2.27 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.65 and 2.90 (total 3H, s for each), 2.90-4.40 (12H, m), 6.96-7.22 (2H, br), 7.66 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.98-8.22 (5H, m), 8.50 (1H, s).

実施例 1 1 5

N-[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]メチル](トリフルオロ)メタンスルホンアミド 塩酸塩

- 5 実施例 1 1 3 で得た 6-(アミノメチル)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 2 塩酸塩 (0.11 g)、2,6-ルチジン (0.19 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (5 mg) 及び塩化メチレン (6 ml) の混合物に -30℃ 攪拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.10 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム
- 10 により乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含有メタノール = 10:1) にて精製し、淡黄色粉末の表題化合物 (40 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.16-1.55 (2H, m), 1.60-1.90 (1H, m), 1.95-2.22 (1H, m), 2.63 and 2.87 (total 3H, s for each), 3.00-4.40 (12H, m), 6.98-7.20 (2H, m),

15 7.67 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.96-8.20 (5H, m), 8.51 (1H, s).

実施例 1 1 6

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-(4-ホルホルニルカルボニル)-2-ピペラジノン 塩酸塩

- 20 実施例 1 1 0 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボン酸 (0.22 g)、ホルホルリン (0.048 g)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和水物 (0.085 g) 及び DMF (4.4 ml) の混合物に WSC (0.12 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和重曹水及び塩化メチレンにて分液した。有機
- 25 層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% 規定塩酸含有 30% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.13 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.20-1.60 (2H, m), 1.72-2.13 (2H, m), 2.62 and 2.85 (total 3H, s for each), 2.98-4.30 (17H, m), 4.67 (1H, brs), 7.09 (2H, d, J = 7.6

Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.78-7.90 (1H, m), 7.98-8.18 (5H, m), 8.47 (1H, s).

実施例 1 1 7

5 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン
塩酸塩

実施例 1 1 0 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.20 g) 及び 4-ヒドロキシピペリジン (0.051 g) を用い、実施例 1 1 6 と同様の方法により、黄色粉末の表題化合物 (0.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.20-2.15 (8H, m), 2.62 and 2.85 (total 3H, s for each), 2.95-4.30 (14H, m), 4.60-4.85 (1H, m), 6.98-7.20 (2H, m), 7.58-7.72 (1H, m), 7.74-7.92 (1H, m), 7.94-8.22 (5H, m), 8.46 (1H, s).

実施例 1 1 8

15 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 2 塩
酸塩

実施例 1 1 0 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.18 g) 及び 1-メチルピペリジン (0.049 ml) を用い、実施例 1 1 6 と同様の方法により、黄色粉末の表題化合物 (0.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.18-1.66 (2H, m), 1.74-2.14 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.80-5.00 (18H, m), 7.10 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz), 7.78-7.96 (1H, br), 8.00-8.22 (5H, m), 8.42-8.58 (1H, m).

25 実施例 1 1 9

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキサミド 二塩酸塩

実施例 1 1 0 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ

リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボン酸 (0.18 g) 及び N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.035 ml) を用い、実施例 116 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物 (0.17 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.62 (2H, m), 1.70-2.14 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.74-4.40 (14H, m), 7.08 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.22 (5H, m), 8.51 (1H, s).

実施例 120

エチル 2-[[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]アミノ]アセテート

実施例 110 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボン酸 (0.18 g)、グリシンエチルステル塩酸塩 (0.062 g)、トリエチルアミン (0.12 ml)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和水物 (0.068 g) 及び DMF (4.4 ml) の混合物に WSC (0.096 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和重曹水及び塩化メチレンにて分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1%1 規定塩酸含有 30 %アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.13 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.00-1.44 (2H, m), 1.46-1.78 (1H, m), 1.80-2.06 (1H, m), 2.58-2.92 (5H, m), 3.24-3.90 (6H, m), 3.92-4.08 (3H, m), 4.10-4.28 (3H, m), 6.58 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.54-7.84 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.86-8.00 (3H, m), 8.23 (2H, d, J = 6.4 Hz), 8.35 (1H, s).

25 実施例 121

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[2-(エチルスルファニル)エチル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボキサミド 塩酸塩

実施例 110 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ

リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.18 g) 及び 2-(エチルチオ)エチルアミン塩酸塩 (0.065 g) を用い、実施例 120 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物 (0.16 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96-1.36 (5H, m), 1.64-2.02 (2H, m), 2.76 (3H, s),
5 2.35-4.30 (16H, m), 7.14 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz),
7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10-8.34 (5H, m), 8.38-8.52 (1H, m), 8.57 (1H, s).

実施例 122

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリ
ジニル]アミノ]-6-(4-チオモルホリニルカルボニル)-2-ピペラジノン 塩酸塩

10 実施例 110 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ
リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.15 g)
及びチオモルホリン (0.041 ml) を用い、実施例 116 と同様の方法により、無
色粉末の表題化合物 (0.07 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.70-2.12 (2H, m), 2.43-4.40 (21H, m),
15 6.98-7.18 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96-8.20
(5H, m), 8.47 (1H, s).

実施例 123

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-[(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニ
ル)カルボニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペ
20 ラジノン 塩酸塩

実施例 110 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ
リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.15 g)
及びチオモルホリン 1,1-ジオキシド トリフルオロ酢酸塩 (0.101 g) を用い、実
施例 120 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物 (0.06 g) を得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00-1.40 (2H, m), 1.70-2.02 (2H, m), 2.74 and 2.86
(total 3H, s for each), 2.80-4.40 (18H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.75
(1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.10-8.36 (5H,
m), 8.60 (1H, s).

実施例 124

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-[(1-オキシド-4-チオモルホリニル)カルボニル]-2-ピペラジノン 塩酸塩

実施例 110 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボン酸 (0.17 g) 及びチオモルホリン 1-オキシド トリフルオロ酢酸塩 (0.107 g) を用い、実施例 120 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物 (0.10 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95-1.45 (2H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 2.20-4.80 (21H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.68-7.82 (1H, m), 7.82-7.94 (1H, m), 8.10-8.38 (5H, m), 8.59 (1H, s).

実施例 125

2-[[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]アミノ]酢酸

実施例 120 で得たエチル 2-[[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]アミノ]アセテート (0.18 g)、1 規定水酸化ナトリウム (0.56 ml) 及びメタノール (4.0 ml) の混合液を 40℃ にて 30 分間攪拌した。反応液を冷却後、系内を 1 規定塩酸により pH5 とし、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% 濃アンモニア水含有 25% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.11 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.20-1.62 (2H, m), 1.68-1.90 (1H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.55 and 2.83 (total 3H, s for each), 2.98-4.40 (12H, m), 7.09 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.98-8.18 (5H, m), 8.49 (1H, s).

実施例 126

1-[[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]-4-ピペリジンカルボン酸

実施例 110 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ

リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボン酸 (0.18 g)、エチルイソニペコチネート (0.068 ml)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.068 g) 及び DMF (4.4 ml) の混合物に WSC (0.096 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和重曹水及び塩化メチレン

5 にて分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮した。

残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% 規定塩酸含有 30% アセトニトリル水溶液)

にて精製し、無色粉末のエチル 1-[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[

メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]

カルボニル]-4-ピペリジニルカルボキシレートを得た。次いで、本品、1 規定水酸

10 化ナトリウム (1.14 ml) 及びメタノール (4.0 ml) の混合液を 40℃ にて 30 分間

攪拌した。反応液を冷却後、系内を 1 規定塩酸により pH5 とし、減圧下に濃縮し

た。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% 濃アンモニア水含有 25% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.07 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95-2.00 (8H, m), 2.25-4.60 (18H, m), 6.71 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.50-8.62 (1H, br).

実施例 127

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル

20)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボキシレート 二塩酸塩

1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]

アミノ]-5-オキソ-1,3-ピペラジニルカルボキシレート (3.5 g) のトルエン溶液

(17.5 ml) にトリフルオロ酢酸 (17.5 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌し、減

圧下に濃縮した。残渣、トリエチルアミン (10.9 ml) 及びジクロロメタン (35 ml

25) の混合物に、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (2.45 g) を加え室温

で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、飽和重曹水及び食塩水で洗浄した後、乾燥、

濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタ

ン : 10% アンモニア水含有メタノール = 10 : 1) にて精製し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液により塩酸塩とし、淡黄色粉末の表題化合物 (2.18 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ : 1.06-1.38 (2H, m), 1.66-1.92 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.96-3.74 (8H, m), 3.86-4.10 (4H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 6.94-7.08 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.59 (1H, s).

5 実施例 1 2 8

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボキシレート 塩酸塩

10 実施例 1 2 7 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボキシレート 二塩酸塩(1.94 g)を塩化メチレン (20 ml) 及び飽和重曹水 (20 ml) に溶解させ、分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧下に濃縮して、メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボキシレートを得た。

15 本品を 37%ホルムアルデヒド水溶液 (25.2 ml) およびギ酸(12.8 ml)に溶解させて 2 時間還流させた。反応液を冷却後、飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1%1 規定塩酸含有 30%アセトニトリル水溶液) にて精製し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (0.15 ml)により塩酸塩とし、無色非晶性粉末の表題化合物 (1.67 g) を得た。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.10-1.50 (2H, m), 1.65-1.90 (1H, m), 1.92-2.12 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.58 and 2.93 (total 3H, s for each), 2.85-4.50 (10H, m), 3.74 (3H, s), 6.86-7.00 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02-8.18 (3H, m), 8.48 (1H, s).

実施例 1 2 9

25 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボン酸

実施例 1 2 8 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニカルボキシレート 塩酸塩(0.22 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.4 ml)及び

メタノール (4.0 ml) の混合物を 40℃ にて 30 分撹拌した。反応液を冷却後、系内を 1 規定塩酸により pH5 とし、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% 濃アンモニア水含有 25% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.17 g) を得た。

- 5 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.15-1.60 (2H, m), 1.65-2.10 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.85-4.40 (10H, m), 6.88-7.04 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.88-8.00 (1H, m), 8.04-8.20 (3H, m), 8.48 (1H, s).

実施例 130

- 10 メチル 1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-4-[(4-ビニルフェニル)スルホニル]-2-ピペラジincarボキシレート

1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-5-オキソ-1,3-ピペラジincarボキシレート (0.59 g) 及び 4-ビニルベンゼンスルホニルクロライドを用い、実施例 127 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物 (0.25 g) を得た。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.54 (2H, m), 1.64-2.00 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.72-3.02 (2H, m), 3.04-3.30 (2H, m), 3.55 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.78 (3H, s), 3.64-4.34 (5H, m), 4.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.49 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.92 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.40-6.58 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J = 10.8, 17.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 6.0 Hz).

実施例 131

メチル 1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-4-[(4-ビニルフェニル)スルホニル]-2-ピペラジincarボキシレート

- 25 実施例 130 で得たメチル 1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-4-[(4-ビニルフェニル)スルホニル]-2-ピペラジincarボキシレート (0.19 g) を用い、実施例 128 と同様の方法により、無色結晶の表題化合物 (0.55 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16-1.46 (2H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.83-2.01 (1H, m),

2.43 (3H, s), 2.62 and 2.95 (total 3H, s for each), 2.67-2.90 (2H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 3.6, 12.4$ Hz), 3.36-3.65 (1H, m), 3.57 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.67-3.90 (3H, m), 3.97 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.40-6.58 (2H, m),
 5 6.78 (1H, dd, $J = 10.8, 17.6$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 5.8$ Hz).

実施例 1 3 2

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボキサミド 塩酸塩

10 実施例 1 2 8 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボキシレート 塩酸塩 (0.19 g) を用い、実施例 1 1 2 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物 (0.075 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 0.95-1.25 (2H, m), 1.40-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s),
 15 2.30-4.10 (13H, m), 6.46-6.66 (2H, m), 7.24-7.38 (1H, m), 7.48-7.68 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz), 7.80-7.92 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24-8.36 (2H, m), 8.57 (1H, s).

実施例 1 3 3

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-[(1-オキシド-4-チオモルホリニル)カルボニル]-2-ピペラジノン 塩酸塩

20 実施例 1 2 9 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボン酸 (0.25 g) 及びチオモルホリン 1-オキシド トリフルオロ酢酸塩 (0.132 g) を用い、実施例 1 2 0 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物 (0.15 g) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95-1.43 (2H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.25-4.80 (21H, m), 6.92-7.10 (2H, m), 7.68-7.82 (1H, m), 7.82-7.96 (1H, m), 8.02-8.14 (1H, m), 8.14-8.36 (3H, m), 8.58 (1H, s).

実施例 1 3 4

1-{メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン

1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン(180 mg)に37%ホルムアルデヒド水溶液(11 ml)およびギ酸(5 ml)に溶解させて2時間還流させた。反応液を冷却後、水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物(139 mg, 75%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.84 (2H, m), 3.20-3.90 (9H, m), 5.49 (1H, d, J=11.0Hz), 5.92 (1H, d, J=17.6Hz), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.59 (2H, d, J=8.2Hz), 7.76 (2H, d, J=8.2Hz), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 1669, 1593, 1507, 1350, 1167 cm⁻¹.

実施例 135

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート

参考例46で得られたメチル 1-アミノ-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート(500 mg)及び1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジノン(240 mg)のエタノール(25 ml)溶液を終夜加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をメタノール(10 ml)に溶解し、氷冷下に酢酸(0.60 g)及びシアノ水素化ほう素ナトリウム(120 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタン(100 ml)と飽和重曹水(100 ml)により分液した。有機層を水及び食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色結晶の表題化合物(200 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.65-3.20 (5H, m), 3.48 (1H, d, J=16.0Hz), 3.70 (3H, s), 3.60-4.00 (3H, m), 4.16 (1H, d, J=16.0Hz), 4.83

(1H, d, J=4.8Hz), 6.60 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.23 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, s).

実施例 1 3 6

5 メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニアセテート

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニアセテート (100 mg) を用いて、実施例 1 3 4 と同様の方法にて無色固体の表題化合物 (80 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.53-2.90 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.09 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.40-4.05 (5H, m), 6.58 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.23 (2H, d, J=6.6Hz), 8.35 (1H, s).

実施例 1 3 7

15 メチル 1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジニアセテート

参考例 4 8 で得られたメチル 1-アミノ-6-オキソ-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジニアセテート (1.06 g) と 1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジノン (0.57 g) を用いて、実施例 1 3 5 と同様の方法にて無色固体の表題化合物 (264 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.75-3.10 (5H, m), 3.20 (1H, m), 3.43 (1H, d, J=16.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.70-4.20 (5H, m), 4.83 (1H, d, J=4.8Hz), 5.50 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.6Hz), 6.54 (1H, d, J=2.6Hz), 6.60 (1H, dd, J=6.6, 2.6Hz), 6.81 (1H, dd, J=17.6, 11.0Hz), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz), 8.03 (1H, d, J=6.6Hz).

25 IR(KBr): 1732, 1645, 1599, 1539, 1354, 1169 cm⁻¹

実施例 1 3 8

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニアセテート

参考例 4 6 で得られたメチル 1-アミノ-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-

6-オキソ-2-ピペラジンアセテート (1.03 g), 1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-
ピペリジノン (0.48 g) 及び酢酸 (0.15 g) をエタノール (25 ml) に加え、室温で
終夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタン (100 ml) と飽
和重曹水 (100 ml) により分液した。有機層を水及び食塩水で洗浄した後、乾燥、
5 濃縮した。得られた残渣をメタノール (10 ml) に溶解し、氷冷下に酢酸 (0.60 g)
) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.24 g) を加え、室温で終夜攪拌した。
反応液を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタン (100 ml) と飽和重曹水 (100 ml)
) により分液した。有機層を水及び食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アン
10 モニア水含有メタノール = 15:1) にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテル
の混液から結晶化して無色結晶の表題化合物 (0.64 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.43 (3H, s),
2.69-3.20 (6H, m), 3.48 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.78-4.20 (5H, m),
4.82 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.43-6.47 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$), 7.79
15 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$), 7.93-7.97 (3H, m), 8.13 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.35
(1H, s).

IR(KBr): 2924, 1732, 1659, 1599, 1541, 1494, 1454, 1416 cm^{-1}

実施例 139

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリ
20 ジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート

実施例 138 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-メ
チル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテ
ート (0.30 g) を 37%ホルムアルデヒド水溶液 (6.5 ml) 及びギ酸 (3.0 ml) に
溶解させて 15 時間還流させた。反応液を冷却後、1 規定水酸化ナトリウム水溶
25 液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後、濃縮した。得ら
れた残渣をエタノールから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (95 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.40 (2H, m), 1.53-1.65 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m),
2.43 (3H, s), 2.60-2.83 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.02-3.20 (1H, m), 3.44-4.04
(10H, m), 6.41-6.52 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, J

=8.8, 1.8Hz), 7.94-7.98 (3H, m), 8.14 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.35 (1H, s).

IR(KBr): 2953, 1732, 1667, 1599, 1543, 1494, 1456, 1410 cm^{-1}

実施例 140

5 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニアセトアミド

実施例 138 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニアセテート (100 mg) 及び 13% アンモニア/エタノール溶液 (6.0 ml) を封管中 90℃ にて 6 時間加熱した。反応液を冷却後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含有メタノール = 15:1) にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物 (12 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.57 (2H, m), 1.65-1.82 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.63-3.20 (6H, m), 3.40 (1H, d, J=16.2Hz), 3.71-3.82 (2H, m), 3.95-4.08 (2H, m), 4.26 (1H, d, J=16.2Hz), 4.89 (1H, d, J=5.2Hz), 5.51 (1H, brs), 5.88 (1H, brs), 6.42-6.47 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 8.34 (1H, s).

IR(KBr): 3281, 3196, 2924, 1667, 1651, 1601, 1539, 1495, 1454, 1416 cm^{-1}

実施例 141

20 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸

実施例 138 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニアセテート (1.17 g), 2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml), メタノール (20 ml) 及び 1,4-ジオキサン (10 ml) の混合物を 40℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、1規定塩酸により中和し、減圧下に濃縮した。残渣に飽和食塩水を加え、10% メタノール含有ジクロロメタンで抽出して乾燥後、濃縮した。得られた残渣をエタノールと酢酸エチルの混液から結晶化させて無色結晶の表題化合物 (1.01 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.09-1.35 (2H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.50-2.79 (4H, m), 3.00-4.10 (8H, m), 5.54 (1H, brs), 7.01-7.04 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 8.09 (1H, d, J = 6.8Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.29-8.33 (1H, m), 8.61 (1H, s), 13.00-13.40 (1H, br).

IR(KBr): 3275, 3086, 2930, 1717, 1644, 1634, 1531, 1493, 1454, 1420, 1404 cm⁻¹

実施例 1 4 2

{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセトニトリル

参考例 1 1 で得られた 1-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]アミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (5.23 g), ヨードアセトニトリル (10.00 g), 炭酸カリウム (1.66 g) 及び 1-メチル-2-ピロリジノン (100 ml) の混合液を窒素雰囲気下 80℃ で 15 時間攪拌し、冷却した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) で抽出し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 2 : 1) にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の {[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル][4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセトニトリル (0.80 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18-1.38 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.65-1.77 (2H, m), 2.61-2.74 (2H, m), 3.50-3.74 (5H, m), 3.78 (1H, d, J = 16.0Hz), 3.99-4.14 (3H, m), 4.28 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 1.8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.8, 1.8Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8Hz), 8.35 (1H, s).

IR(KBr): 2980, 2260, 1676, 1630, 1480, 1455, 1420 cm⁻¹

得られた {[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル][4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセトニトリル (765 mg) にメタノール (10 ml)、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (3 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、4-ブロモピリジン塩酸塩 (529 mg)、

N-エチルジソプロピルアミン(1.05 g)及びエタノール(20 ml)を加え、アルゴン雰囲気2日間加熱還流させた。反応液を濃縮して残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=15

5 : 1)にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物(62 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33-1.48 (2H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.70-2.88 (2H, s), 3.54-3.92 (8H, m), 4.12 (1H, d, J=16.0Hz), 4.31 (1H, d, J=16.0Hz), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.94-7.99 (3H, m), 8.29 (2H, d, J=6.6Hz), 8.37 (1H, s).

10 IR(KBr): 2940, 1669, 1595, 1508, 1454, 1416 cm⁻¹

実施例143

メチル {[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセテート

15 実施例38(B法)と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド(1.04 g)を用いて無色結晶の表題化合物(1.05 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26-1.50 (2H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.68-2.84 (2H, m), 3.05-3.19 (1H, m), 3.50-4.12 (13H, m), 6.42-6.48 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.16 (1H, d, J=5.8Hz), 8.36 (1H, s).

20 IR(KBr): 2953, 2922, 2851, 1748, 1667, 1599, 1543, 1495, 1454, 1418 cm⁻¹

実施例144

tert-ブチル {[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセテート

25 実施例3で得られた1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(544 mg), ヨード酢酸tert-ブチル(2.14 g)、炭酸カリウム(166 mg)および1-メチル-2-ピロリドン(10 ml)の混合液をアルゴン雰囲気下、80℃で60時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ア

セトン=2:1)にて精製して無色結晶のtert-ブチル {[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセテート (294 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 3.40-3.45 (2H, m), 3.46 (2H, d, J=5.8Hz), 3.65-3.71 (2H, m), 3.82 (2H, s), 5.34 (1H, t, J=5.8Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz),
5 7.79 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.94 (1H, d, J=1.8Hz), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 2978, 1732, 1661, 1495, 1456, 1424 cm⁻¹.

得られたtert-ブチル {[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセテート (250 mg)及び1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジノン (209 mg)の酢酸 (6 ml)溶液に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (233 mg)を少量ずつ加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=17:1)にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物 (155 mg)
10 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26-1.47 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.55-1.68 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.66-2.82 (2H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.47-3.99 (10H, m), 6.43 (1H, dd, J=5.8, 2.2Hz), 6.48 (1H, d, J=2.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.92-7.97 (3H, m), 8.15 (1H, d, J=5.8Hz), 8.35 (1H, s).
20

IR (KBr): 2932, 1740, 1667, 1599, 1543, 1495, 1454, 1418 cm⁻¹

実施例 145

{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}酢酸

25 実施例 144で得られたtert-ブチル {[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセテート (135 mg)とトルエン (1 ml)の混合物にトリフルオロ酢酸 (1 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をCHP-20カラム (水 → 1%濃アンモニア水含有25%アセトニトリル水溶液)にて精製し、無色

粉末の表題化合物 (75 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.90-1.15 (2H, m), 1.20-1.35 (1H, m), 1.60-1.85 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.50-2.72 (2H, m), 3.17-3.94 (11H, m), 6.48 (1H, dd, $J=6.0$, 2.0Hz), 6.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=9.0$, 1.8Hz), 7.92 (1H, dd, $J=9.0$, 1.8Hz), 8.01 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.28-8.32 (2H, m), 8.62 (1H, s).

IR(KBr): 3061, 2928, 1645, 1599, 1539, 1495, 1454, 1418 cm^{-1}

製剤例 1

10 本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する FXa 阻害剤 (例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など) は、例えば次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

	(1) 実施例 6 で得られた化合物	40 mg
15	(2) ラクトース	70 mg
	(3) 微結晶セルロース	9 mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	1 カプセル	120 mg

20 (1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

	(1) 実施例 6 で得られた化合物	40 mg
	(2) ラクトース	58 mg
	(3) コーンスターチ	18 mg
25	(3) 微結晶セルロース	3.5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	1 錠	120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例 2

日局注射用蒸留水50mlに実施例9で得られた化合物50mgを溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて100mlとした。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液1mlずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉した。

実験例 1

(1) ヒト活性化血液凝固第X因子 (FXa)-阻害作用

実験方法：キュベットに0.145M食塩及び2mM塩化カルシウム含有0.05Mトリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) 225 μ l、試料 (試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解) 5 μ l 及びヒトFXa (0.3 unit/ml) 10 μ l を加えて37℃で10分間反応させた後、基質 (3mM, S-2765) 10 μ l を添加して37℃で10分間反応させた。次いで、50%酢酸水25 μ l を加えて反応を停止させた後、分光光度計により405nmの吸光度の変化を測定し、FXa作用を50%阻害する濃度 (IC₅₀) を求めた。

(2) In vitro 凝固時間測定法

(2-1) 外因系凝固時間 (PT) 測定法：

PT-テストワコー (和光純薬) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97 μ l に薬物3 μ l を添加し、37℃で4分間予備加温した。上記血漿50 μ l に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100 μ l 添加した後、凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(2-2) 内因系凝固時間 (APTT) 測定法：

STA-APTT-LT (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97 μ l に薬物3 μ l を添加した。血漿50 μ l に対し活性部分トロンボプラスチン溶液を50 μ l 添加し、37℃で4分間予備加温した。20 mmol/l の

CaCl₂溶液 50 μ l を添加して、凝固までの時間を測定した。薬物は DMSO に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は、薬物の代わりに DMSO を添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(2-3) トロンビン凝固時間 (TT) 測定法 :

- 5 自動血液凝固時間測定装置 (Biomatic B10, Sarstedt) を用いて測定した。ヒト血漿由来トロンビン (Sigma) を蒸留水にて 2.3 NIH units/ml となるように溶解した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97 μ l に薬物 3 μ l を添加し、37℃で3分間予備加温した。上記血漿 100 μ l に対し、トロンビン溶液 200 μ l 添加し、凝固までの時間を測定した。薬物は、DMSO に溶解して使用した。
- 10 凝固時間 2 倍延長濃度は、薬物の代わりに DMSO を添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(3) Ex vivo 凝固時間測定法 (マウス)

(3-1) 静脈内投与 :

- 雄性 ICR マウス (25 - 35g, Slc) を使用した。ペントバルビタール (50 mg/kg, i. p.) 麻酔下にて、尾静脈より薬物を 5 ml/kg の容量で単回投与した。投与 5 分後に、腹部大動脈より 3.8% クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10 容にて 0.8 ml 採血し、3000rpm で 15 分間遠心し血漿を得た。上記血漿 50 μ l に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を 100 μ l 添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間は PT-テストワコー (和光純薬) を用い、自動血液
- 15 凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比 (%) で示した。
- 20

(3-2) 経口投与 :

- 25 雄性 ICR マウス (25 - 35g, Slc) を使用した。12 時間以上絶食したマウスに薬物を 5 ml/kg の容量にて強制経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタール (50mg/kg, i. p.) 麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は 0.5% メチルセルロースに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに 0.5% メチルセルロースを投与した。その他は、上記静脈内投与の実験と同様に行った。

(4) In vivo 抗血栓作用測定法

(4-1) ラット動静脈シャント法与：

Umetsu らの方法 (Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978)) に準じた。雄性 SD 系ラット (体重 250 ~ 350 g) を用い、ペントバルビタール (50 mg/kg, i. p.) 麻酔下にて、左頸静脈と右頸静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン (50U/ml) を含む生理食塩水を満たした。血液を 15 分間循環させ、その間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は 0.5% メチルセルロースに懸濁し、実験開始 2 時間前に絶食下で投与 (5ml/kg) した。対照群には薬物の代わりに 0.5% メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、血液循環開始 5 分前に尾静脈より 1ml/kg の容量で投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比 (%) で算出した。

(4-2) ラット腹部大静脈部分結紮モデル

雄性 Sprague-Dawley 系ラット (250-400g, 日本クレア) を使用した。腹部大静脈血栓モデルは、Finkle らの方法 (Thromb. Haemostas., 79, 431-438, 1998) を改変して使用した。ペントバルビタール (50mg/kg, i. p.) 麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその 1cm 下流の所に糸をかけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル (Fogarty 2F, Baxter) を挿入し、2 本の糸の間を 200-300ml の空気で膨らませたバルーンで 3 回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を 26G の針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30 分後、もう 1 本の糸を結び、2 本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風防付き分析天秤 (BP110S, Satorius) により測定した。さらに、腹部大静脈より 3.8% クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10 容にて 2ml 採血した後、3000rpm で 10 分間遠心して乏血小板血漿 (PPP) を得た。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は 0.5% メチルセルロースに懸濁し、実験開始 2 時間前に絶食下で投与 (5ml/kg) した。対照群には薬物の代

わりに 0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、部分結紮開始 5 分前に尾静脈より 1ml/kg の容量で投与した。薬物は、生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性（血栓形成抑制率）は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比（%）で算出した。

5 (4-3) ラット深部静脈血栓症（DVT）モデル

雄性SD系ラット（体重 250～350 g）を用いた。ペントバルビタール（50 mg/kg, i. p.）麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポリエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した絹糸（長さ 5cm）を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン（50U/ml）を含む生理食塩水を満たした。

- 10 ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを用い絹糸を腹部大静脈に静置した。30 分間静置後、尾静脈よりヘパリン（200U/kg）を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開腹して絹糸を取り出し、付着した血栓の湿重量（絹糸の重量を含む）を測定した。薬物の投与は、絹糸静置 5 分前に尾静脈より 1ml/kg の容量で静脈内投与した。薬物は生理食塩水
- 15 に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。血栓のみの湿重量は、（絹糸に付着した血栓の湿重量）－（ヘパリン採血した静脈血に絹糸を浸して測定した湿重量（ $11.6 \pm 0.2\text{mg}$ ））より算出した。

実験結果

- 表1に IC_{50} を示す。これより、本発明の化合物は優れたFXa阻害作用を示すこ
- 20 とが明らかである。

表 1

実施例番号	$IC_{50}(\mu M)$
6	0.0058

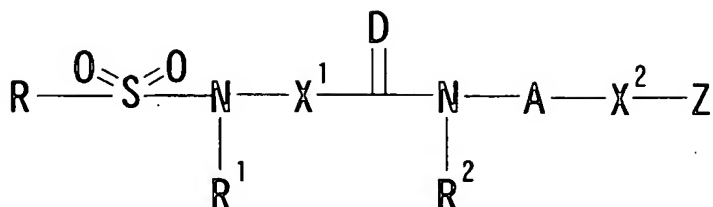
25

産業上の利用可能性

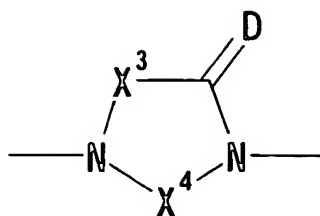
本発明の化合物（I）またはその塩は、優れたFXa阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

請求の範囲

1. 式

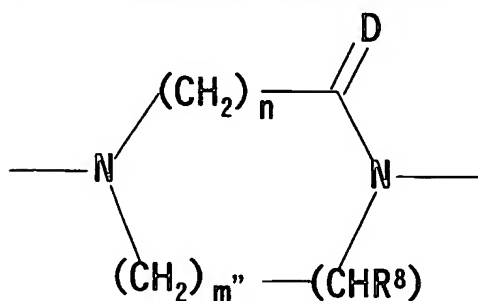


- 5 〔式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹およびR²はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹およびR²あるいはX¹の置換基およびR²は互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していてもよく、X¹およびX²はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基または置換されていてもよいイミノ基を示し、Dは酸素原子または硫黄原子を示し、Aは-N(R³)-Y-または-N=Y-を示し、R³は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示し、Zは（1）置換されていてもよいアミノ基、（2）置換されていてもよいイミドイル基または（3）置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。〕
- 10
- 15 で表される化合物またはその塩。
2. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。
3. Rが置換されていてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。
4. Rが置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。
5. Rがハロゲン原子またはC₂₋₄アルケニルで置換されていてもよいアリール基
- 20 である請求項1記載の化合物。
6. Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル基である請求項1記載の化合物。
7. Rがハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾピラニル基である請求項1記載の化合物。
- 25 8. R¹およびR²が互いに結合して、-N-X¹-CD-N-とともに式



〔式中、 X^3 は置換されていてもよい C_{1-2} アルキレンを、 X^4 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する請求項1記載の化合物。

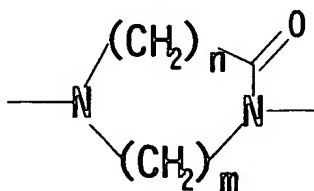
- 5 9. R^1 および R^2 が互いに結合して、 $-N-X^1-CD-N-$ とともに式



〔式中、nは1又は2を、 m は1又は2を、 R^8 は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する請求項1記載の化合物。

10

10. R^1 および R^2 が互いに結合して、 $-N-X^1-CD-N-$ とともに式



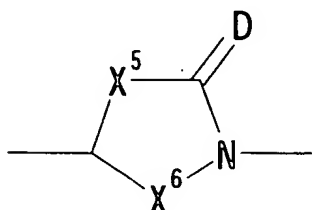
15

〔式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。〕で表される基を形成する請求項1記載の化合物。

11. $n=1$ かつ $m=2$ である請求項10記載の化合物。

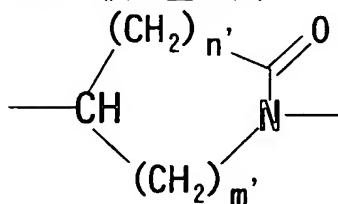
12. X^1 の置換基および R^2 が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^2)-$ で表さ

れる 2 価の基が式



〔式中、 X^5 は結合手または置換されていてもよいメチレンを、 X^6 は置換されていてもよい C_{2-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を示す請求項 1 記載の化合物。

1 3. X^1 の置換基および R^2 が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^2)-$ で表される 2 価の基が式



〔式中、 n' は 0 又は 1 を、 m' は 2 又は 3 を示す。〕で表される基を示す請求項 1 記載の化合物。

1 4. $n' = 0$ かつ $m' = 2$ である請求項 1 3 記載の化合物。

1 5. R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

1 6. 置換されていてもよいイミノ基が式 $-N(R^4)-$ 〔式中、 R^4 は水素原子、

置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す〕で表される基である請求項 1 記載の化合物。

1 7. X^1 がメチレンである請求項 1 記載の化合物。

1 8. X^2 が結合手である請求項 1 記載の化合物。

1 9. R^3 が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、ホルミルまたは置換されていてもよい低級アルカノイル基である請求項 1 記載の化合物。

2 0. R^3 が水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

2 1. Yが置換されていてもよい環状炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

2 2. Aが $-N(R^3)-Y-$ であり、Yが置換されていてもよいフェニレンである請求項1記載の化合物。

2 3. Yが置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。

2 4. Yが置換されていてもよいピペリジン残基である請求項1記載の化合物。

5 2 5. Zが置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項1記載の化合物。

2 6. Dが酸素原子である請求項1記載の化合物。

2 7. 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}酢酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボン酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボン酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボン酸アミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジニルカルボン酸アミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アミノメチル-4-(6-

クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アセチルアミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸および4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸からなる群から選ばれた化合物またはその塩。

28. 請求項27記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

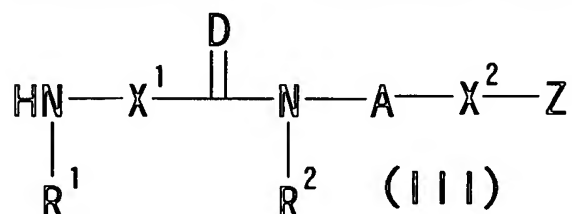
29. 請求項1記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

30. 抗血液凝固剤である請求項29記載の組成物。

31. 活性化血液凝固第X因子阻害剤である請求項29記載の組成物。

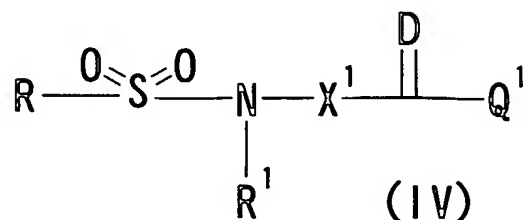
32. 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である請求項29記載の組成物。

33. 式(I I) RSO_2Q [式中、Qは脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(I I I)

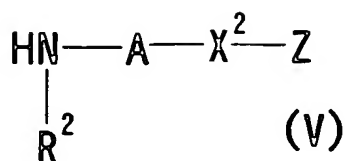


[式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式(I V)

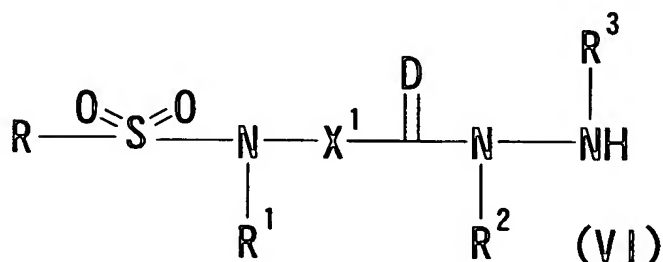


[式中、 Q^1 は脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(V)



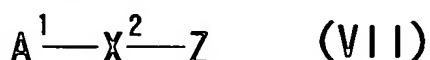
〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式 (V I)



5

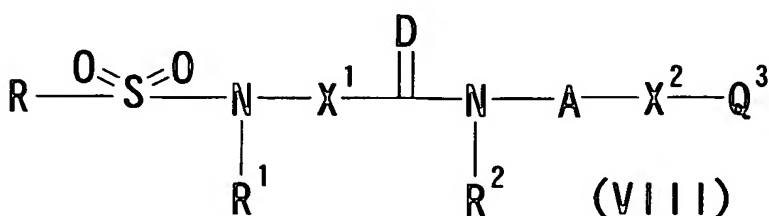
〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (V I I)



〔式中、 A^1 は $\text{Q}^1 - \text{Y} -$ または $\text{O} = \text{Y} -$ を示し、 Q^1 は脱離基を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

10

式 (V I I I)



〔式中、 Q^3 は水素原子または脱離基を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と

15

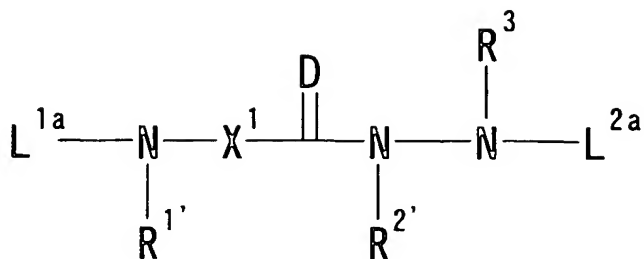
式 (I X)



〔式中、 Q^4 は水素原子または脱離基を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする請求項 1

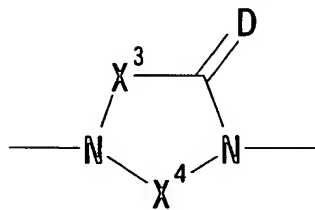
20 記載の化合物又はその塩の製造法。

34. 式



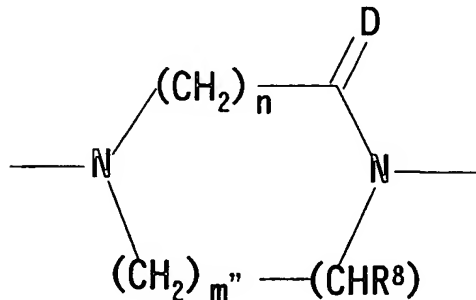
〔式中、 L^{1a} および L^{2a} はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $\text{R}^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩。

35. $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、 $-\text{N}-\text{X}^1-\text{C}(=\text{D})-\text{N}-$ とともに式



〔式中、 X^3 は置換されていてもよい C_{1-2} アルキレンを、 X^4 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを、 D は酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する請求項34記載の化合物。

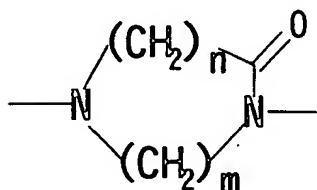
36. $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、 $-\text{N}-\text{X}^1-\text{C}(=\text{D})-\text{N}-$ とともに式



〔式中、 n は1又は2を、 m'' は1又は2を、 R^8 は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されてい

てもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。)で表される基を形成する請求項34記載の化合物。

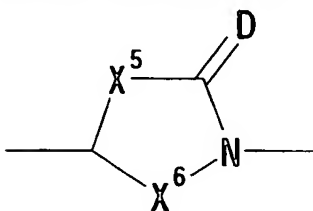
- 5 37. $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CD-N-$ とともに式



〔式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。〕で表される基を形成する請求項34記載の化合物。

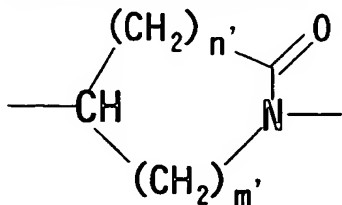
38. $n=1$ かつ $m=2$ である請求項37記載の化合物。

- 10 39. X^1 の置換基および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^{2'})-$ で表される2価の基が式



〔式中、 X^5 は結合手または置換されていてもよいメチレンを、 X^6 は置換されていてもよい C_{2-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を示す請求項34記載の化合物。

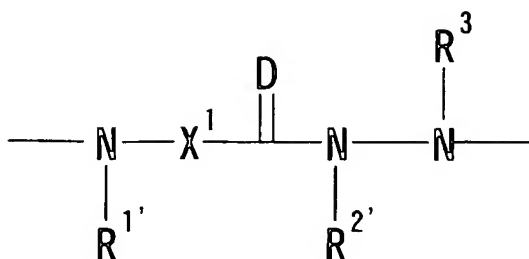
- 15 40. X^1 の置換基および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^{2'})-$ で表される2価の基が式



- 20 〔式中、 n' は0又は1を、 m' は2又は3を示す。〕で表される基を示す請求項34記載の化合物。

41. $n'=0$ かつ $m'=2$ である請求項40記載の化合物。

4 2. 式



〔式中、 $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $\text{R}^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される 2 価の基を部分構造として有する化合物又はその塩を含有する酵素阻害剤または受容体調節剤。

4 3. 活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である請求項 4 2 記載の剤。

10 4 4. 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である請求項 4 2 記載の剤。

4 5. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法。

15 4 6. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第 X 因子の阻害方法。

4 7. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療方法。

20 4 8. 血液凝固阻害のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

4 9. 活性化血液凝固第 X 因子阻害のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

5 0. 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

